



Habilitation à diriger des recherches

Dr. Mircea Darabantu

10 Juin 2005

S O M M A I R E



Curriculum Vitae

ACTIVITES DE RECHERCHE AVANT THESE DOCTORALE 1979 – 1990

TRAVAUX DE THESE 1990 – 1994

STAGES POSTDOCTORAUX

THEMATIQUES DE RECHERCHE APRES LA THESE

- I. La tautométrie cycle-chaîne des bases de Schiff dérivés de sérinols commerciaux**
- II. La tautométrie cycle-cycle de spirooxazolidines sérinoliques**
- III. Applications de la tautométrie cycle-chaîne et cycle-cycle en synthèse asymétrique des 3,7-dioxa-*r*-1-azabicyclo[3.3.0]-c-5-octanes et octan-2-ones substitués**
- IV. Synthèses diastéréosélectives à partir de nitrophénylsérinols, en dehors de la tautométrie cycle-chaîne**
- V. Synthèse de *s*-triazines comportant des motifs sérinoliques: nouvelles mélamines à applications potentielles en chimie supramoléculaire**
- VI. Synthèse et stéréochimie des 3,7-dioxa-*r*-1-azabicyclo[3.3.0]oct-c-5-ylméthoxydi- et *s*-triazines fonctionnalisés**
- VII. Synthèse et fonctionnalisation de pyridin-2-yliazazines**
- VIII. Synthèse de nouveaux systèmes polyaza-hétérocycliques π -déficitaires par réaction d'homocouplage et couplage croisé dans la série pyridinique et diazinique**

PERSPECTIVES DE RECHERCHE

Curriculum Vitae

Mircea Darabantu

Professeur, Université *Babes-Bolyai* Cluj-Napoca, ROUMANIE

Adresse professionnelle

Université *Babes-Bolyai*
Faculté de Chimie et Génie Chimique
www.chem.ubbcluj.ro
Département de Chimie Organique
11 rue Aranyi János
400 028 Cluj-Napoca, ROUMANIE

Situation administrative

2002

Professeur à l'Université *Babes-Bolyai*

1998-2001

Maître de Conférences à l'Université *Babes-Bolyai*

1990-1997

Chef de Travaux à l'Université *Babes-Bolyai*

1983-1989

Chercheur à l'Institut de Recherche Chimique et
Pharmaceutique Bucarest, Centre Cluj-Napoca, Roumanie

1979-1982

Ingénieur Chimiste dans l'Entreprise de Médicaments
TERAPIA, Cluj-Napoca, Roumanie

Stages

2005 Janvier-Juin
2004 Avril-Juin
2003 Février-Mai

Professeur Associé à l'I.U.T de Rouen et stage de recherche à l'I.R.C.O.F.

2002 Janvier-Juin

Chercheur Invité (Poste Rouge C.N.R.S.) à l'I.R.C.O.F.

2001 Mars-Mai

Maître de Conférences Associé à l'I.U.T de Rouen et stage de recherche à l'I.R.C.O.F.

2000 Mai-Septembre

Post-Doctorat laboratoire du **Pr. M. C. Lasne** à l'Université de Caen à l'I.S.M.R.A

1999-2000 Octobre-Avril

Post-Doctorat laboratoire du **Pr. J. C. Pommellet** à l'Université de Caen à l'I.S.M.R.A

1999 Mai-Juin

Stage de recherche à l'I.R.C.O.F.

1997 Septembre

Stage de documentation à l'I.R.C.O.F.

1996-1997 Septembre-Août

Post-Doctorat laboratoire du **Pr. A. R. Katritzky**, Université de Floride, Département de Chimie, Gainesville, Florida, U.S.A.

1994 Mai

Stage de documentation à l'I.R.C.O.F.

Thèse de Doctorat
1990-1994

Thèse de Doctorat en Chimie Organique (Université Babes-Bolyai)
Laboratoire du **Pr. S. Mager**

Diplôme en Génie
Chimique
1979

Technologie de composés organiques
Laboratoire du **Pr. R. Bacaloglu**, Institut Polytechnique *Traian Vuia*, Département de Chimie Organique, Timisoara, Roumanie

S O M M A I R E

Curriculum Vitae



ACTIVITES DE RECHERCHE AVANT LA THESE DOCTORALE 1979 – 1990

TRAVAUX DE THESE 1990 – 1994

STAGES POSTDOCTORAUX

THEMATIQUES DE RECHERCHE APRES LA THESE

- I. La tautométrie cycle-chaîne des bases de Schiff dérivés de sérinols commerciaux**
- II. La tautométrie cycle-cycle de spirooxazolidines sérinoliques**
- III. Applications de la tautométrie cycle-chaîne et cycle-cycle en synthèse asymétrique des 3,7-dioxa-*r*-1-azabicyclo[3.3.0]-c-5-octanes et octan-2-ones substitués**
- IV. Synthèses diastéréosélectives à partir de nitrophénylsérinols, en dehors de la tautométrie cycle-chaîne**
- V. Synthèse de *s*-triazines comportant des motifs sérinoliques: nouvelles mélamines à applications potentielles en chimie supramoléculaire**
- VI. Synthèse et stéréochimie des 3,7-dioxa-*r*-1-azabicyclo[3.3.0]oct-c-5-ylméthoxydi- et *s*-triazines fonctionnalisés**
- VII. Synthèse et fonctionnalisation de pyridin-2-yliazazines**
- VIII. Synthèse de nouveaux systèmes polyaza-hétérocycliques π -déficitaires par réaction d'homocouplage et couplage croisé dans la série pyridinique et diazinique**

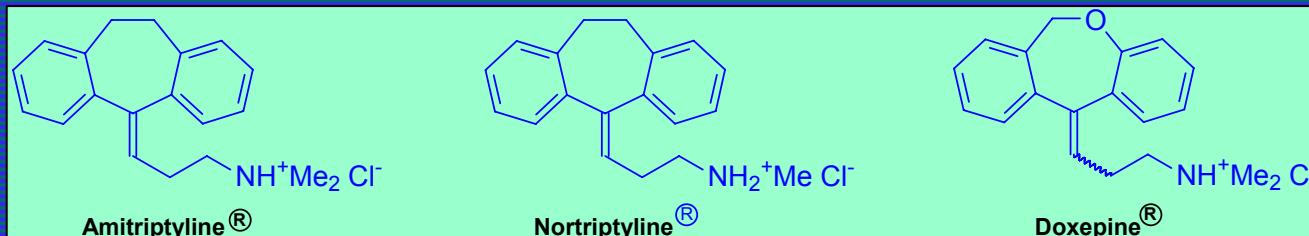
PERSPECTIVES DE RECHERCHE

ACTIVITES DE RECHERCHE AVANT LA THESE DOCTORALE 1979 – 1990

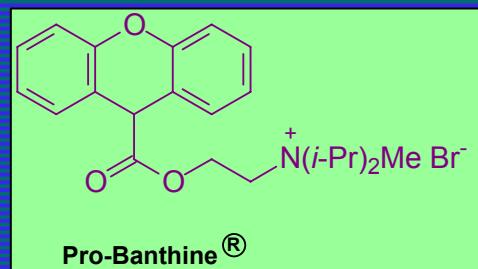


activités en recherche appliquée dans le domaine de la chimie pharmaceutique

Antidépresseurs, 5 brevets



Antiulcèreux, 1 brevet



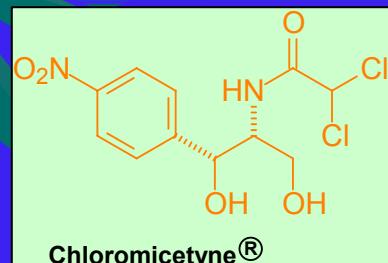
Antiinflammatoire, 2 brevets



Antiviral, 1 brevet



Antibiotique
2 brevets



S O M M A I R E

Curriculum Vitae

ACTIVITES DE RECHERCHE AVANT THESE DOCTORALE 1979 – 1990



TRAVAUX DE THESE 1990 – 1994

STAGES POSTDOCTORAUX

THEMATIQUES DE RECHERCHE APRES LA THESE

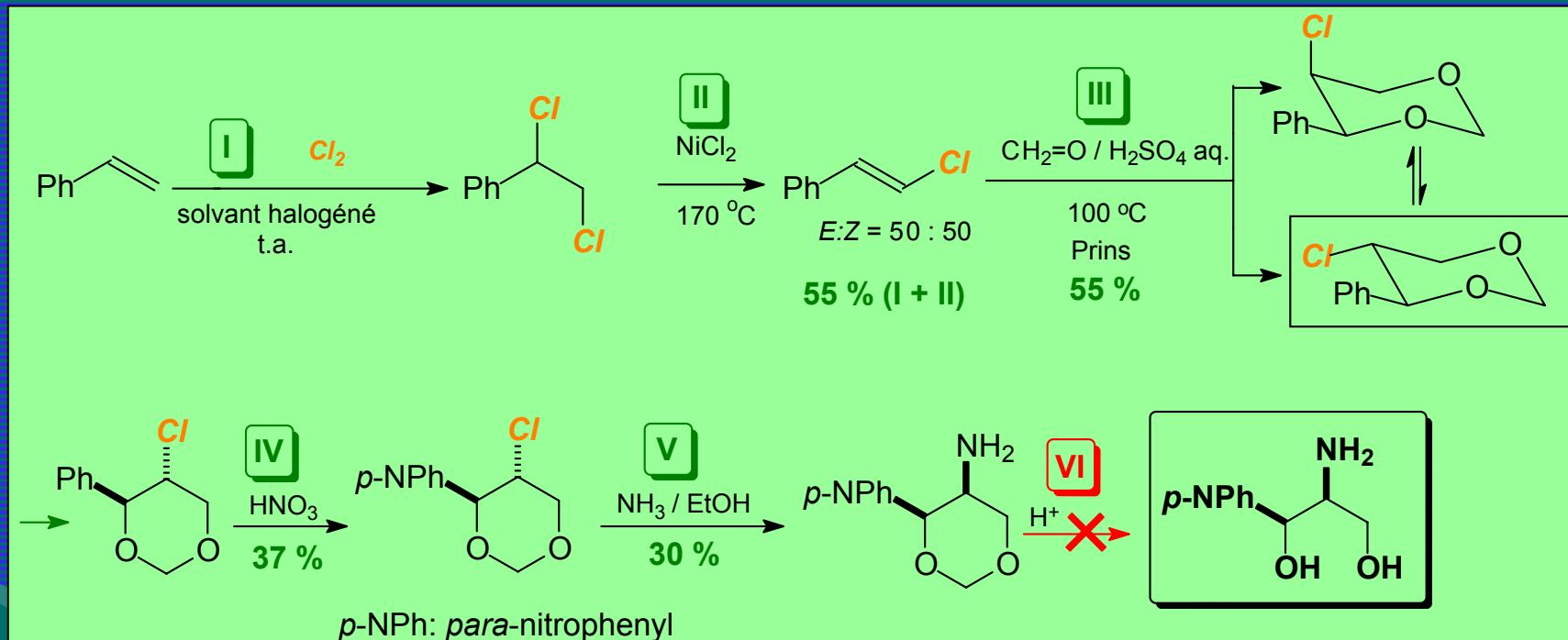
- I. La tautométrie cycle-chaîne des bases de Schiff dérivés de sérinols commerciaux**
- II. La tautométrie cycle-cycle de spirooxazolidines sérinoliques**
- III. Applications de la tautométrie cycle-chaîne et cycle-cycle en synthèse asymétrique des 3,7-dioxa-*r*-1-azabicyclo[3.3.0]-c-5-octanes et octan-2-ones substitués**
- IV. Synthèses diastéréosélectives à partir de nitrophénylsérinols, en dehors de la tautométrie cycle-chaîne**
- V. Synthèse de *s*-triazines comportant des motifs sérinoliques: nouvelles mélamines à applications potentielles en chimie supramoléculaire**
- VI. Synthèse et stéréochimie des 3,7-dioxa-*r*-1-azabicyclo[3.3.0]oct-c-5-ylméthoxydi- et *s*-triazines fonctionnalisés**
- VII. Synthèse et fonctionnalisation de pyridin-2-yliazazines**
- VIII. Synthèse de nouveaux systèmes polyaza-hétérocycliques π -déficitaires par réaction d'homocouplage et couplage croisé dans la série pyridinique et diazinique**

PERSPECTIVES DE RECHERCHE

TRAVAUX DE THESE 1990 - 1994

« Hétérocycles saturés à cinq ou six chaînons (1,3-oxazolidines et 1,3-dioxanes) dérivés ou précurseurs du thréo-p-nitrophénylsérinol»

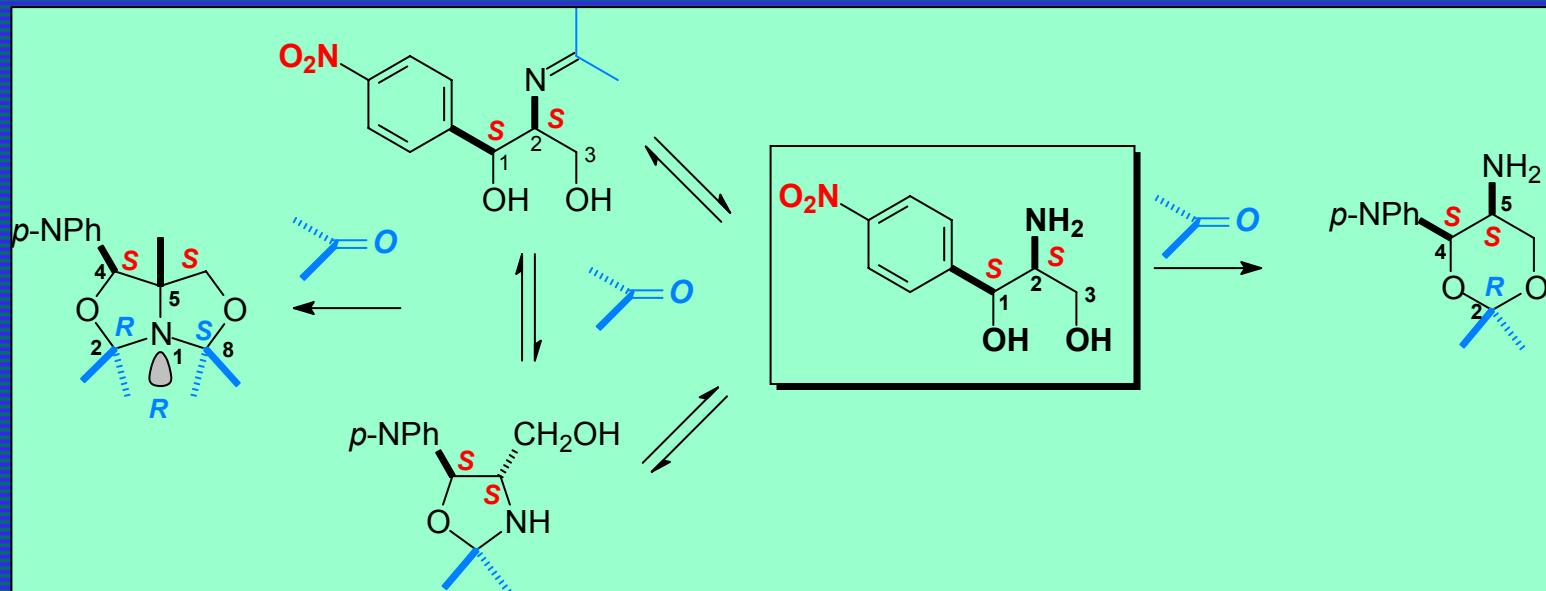
Chapitre 1: 5-Chloro-4-phényl-1,3-dioxanes, intermédiaires dans la synthèse de Chloromycétine®



1. V. Vasilioni, M. Darabantu and C. Fodor
Patent RO 98603/1987

2. V. Vasilioni, M. Darabantu, C. Fodor and L. Fey
Patent RO 98730/1987

Chapitre 2: Synthèse de 1,3-oxazolidines et 1,3-dioxanes par cyclisation régiosélective et diastéréospécifique du *thréo*-*p*-nitrophénylsérinol



Chapitre 3: Analyse structurale de 1,3-oxazolidines et 1,3-dioxanes dérivés ou précurseurs du *thréo*-*p*-nitrophénylsérinol

1. M. Darabantu, S. Mager, G. Plé and C. Puscas

Heterocycles **1995**, 41, 2327-2356

2. M. Darabantu, S. Mager, C. Puscas, M. Bogdan, E. Cotora, G. Plé and I. Bratu

Rev. Roum. Chim. **1994**, 39, 955-965

3. M. Darabantu, S. Mager, C. Puscas, M. Bogdan, G. Plé, E. Cotora and D. Kovacs

Rev. Roum. Chim. **1995**, 40, 453-461

4. M. Darabantu, S. Mager, C. Puscas, G. Plé, M. Bogdan and E. Cotora

Rev. Roum. Chim. **1995**, 40, 907-916

5. S. Mager, I. Grosu, M. Horn, I. Hopartean, M. Darabantu, C. Puscas, D. Kovacs and G. Plé

Romanian Chemical Quarterly Reviews, **1995**, 3, 201-228

S O M M A I R E

Curriculum Vitae

ACTIVITES DE RECHERCHE AVANT THESE DOCTORALE 1979 – 1990

TRAVAUX DE THESE 1990 – 1994

STAGES POSTDOCTORAUX

THEMATIQUES DE RECHERCHE APRES LA THESE

- I. La tautométrie cycle-chaîne des bases de Schiff dérivés de sérinols commerciaux**
- II. La tautométrie cycle-cycle de spirooxazolidines sérinoliques**
- III. Applications de la tautométrie cycle-chaîne et cycle-cycle en synthèse asymétrique des 3,7-dioxa-*r*-1-azabicyclo[3.3.0]-c-5-octanes et octan-2-ones substitués**
- IV. Synthèses diastéréosélectives à partir de nitrophénylsérinols, en dehors de la tautométrie cycle-chaîne**
- V. Synthèse de *s*-triazines comportant des motifs sérinoliques: nouvelles mélamines à applications potentielles en chimie supramoléculaire**
- VI. Synthèse et stéréochimie des 3,7-dioxa-*r*-1-azabicyclo[3.3.0]oct-c-5-ylméthoxydi- et *s*-triazines fonctionnalisés**
- VII. Synthèse et fonctionnalisation de pyridin-2-yliazazines**
- VIII. Synthèse de nouveaux systèmes polyaza-hétérocycliques π -déficitaires par réaction d'homocouplage et couplage croisé dans la série pyridinique et diazinique**

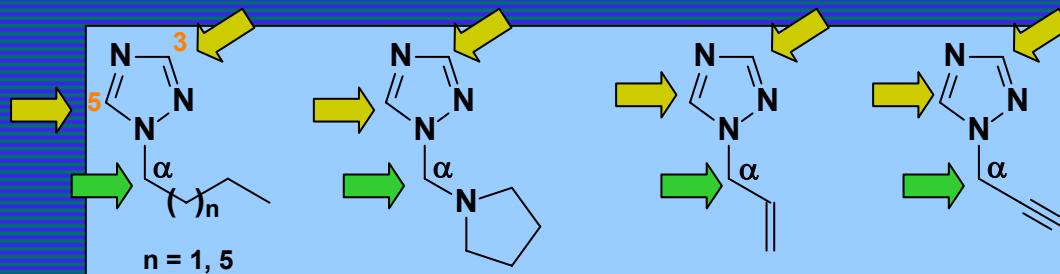
PERSPECTIVES DE RECHERCHE

STAGES POSTDOCTORAUX

I. Septembre 1996 – Août 1997

Stage à *Florida Center for Heterocyclic Compounds Gainesville, U.S.A.*
Pr. A. R. Katritzky

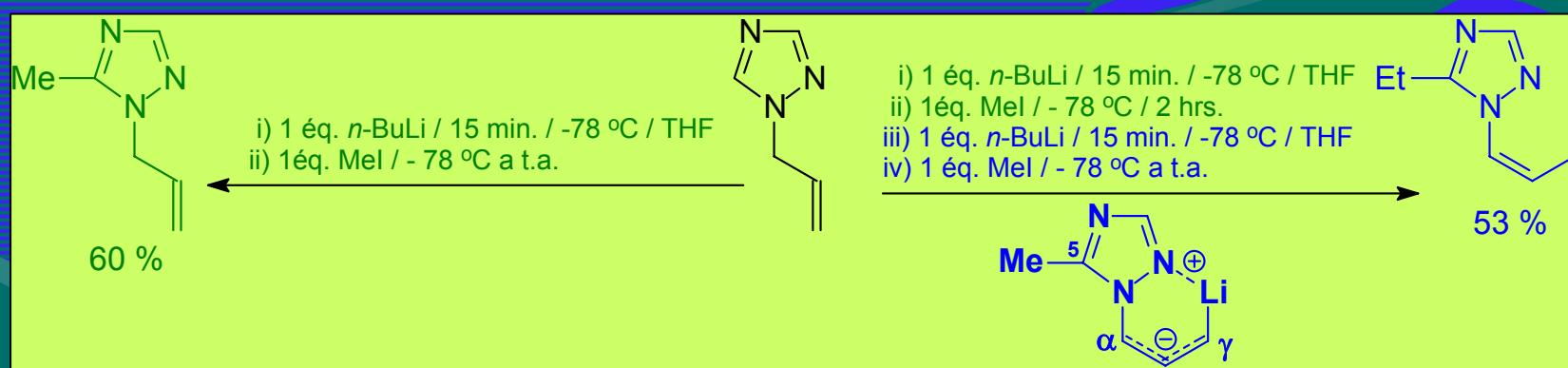
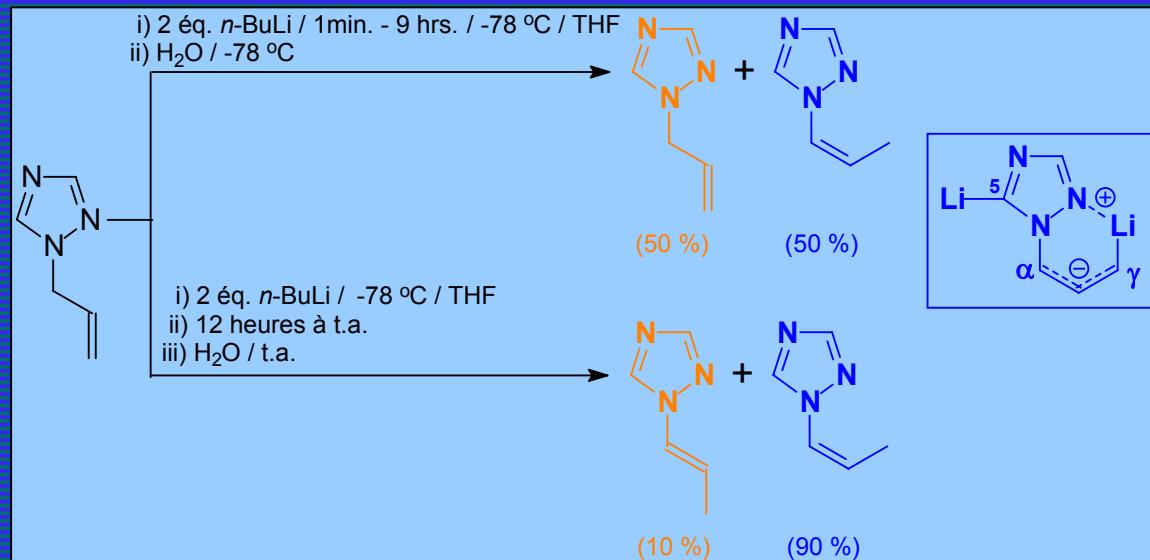
*Réactivité sélective de carbanions hybridés en sp^3 et sp^2 de 1,2,4-triazoles-1-substitués.
Une approche comparative*



i) métallation: $n\text{-BuLi}$, LDA

ii) fonctionnalisation: D_2O , RX , Ph_2CO , PhNCO

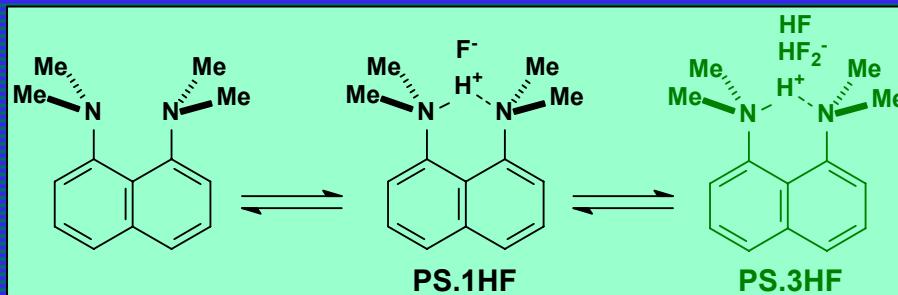
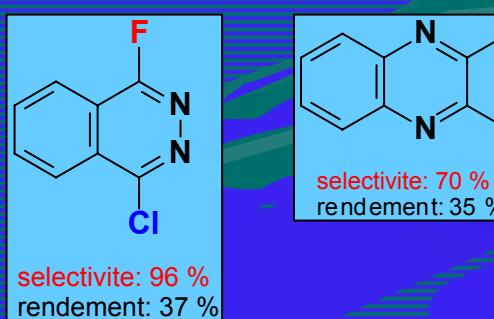
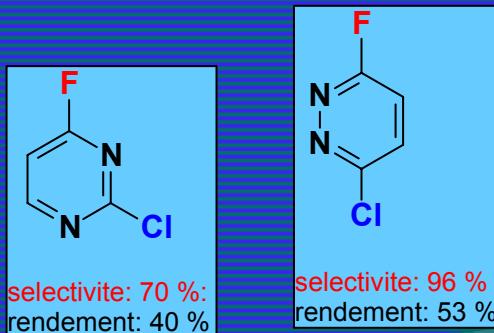
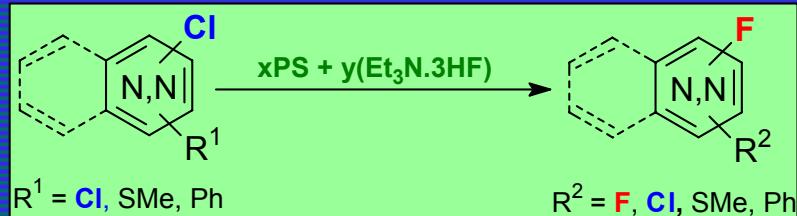
A.R. Katritzky, M. Darabantu, D. C. Aslan and D. C. Oniciu
J. Org. Chem. 1998, 63, 4323-4332



II. Octobre 1999 - Avril 2000

Stage à l'I. S. M. R. A. Caen, France
Pr. J. C. Pommelet

La fluoruration nucléophile sélective de chlorodiazaines



1. M. Darabantu, T. Lequeux, J. C. Pommelet, N. Plé, A. Turck and L. Toupet
Tetrahedron Letters 2000, 41, 6763- 6767

2. M. Darabantu, T. Lequeux, J. C. Pommelet, N. Plé and A. Turck
Tetrahedron 2001, 57, 739-750

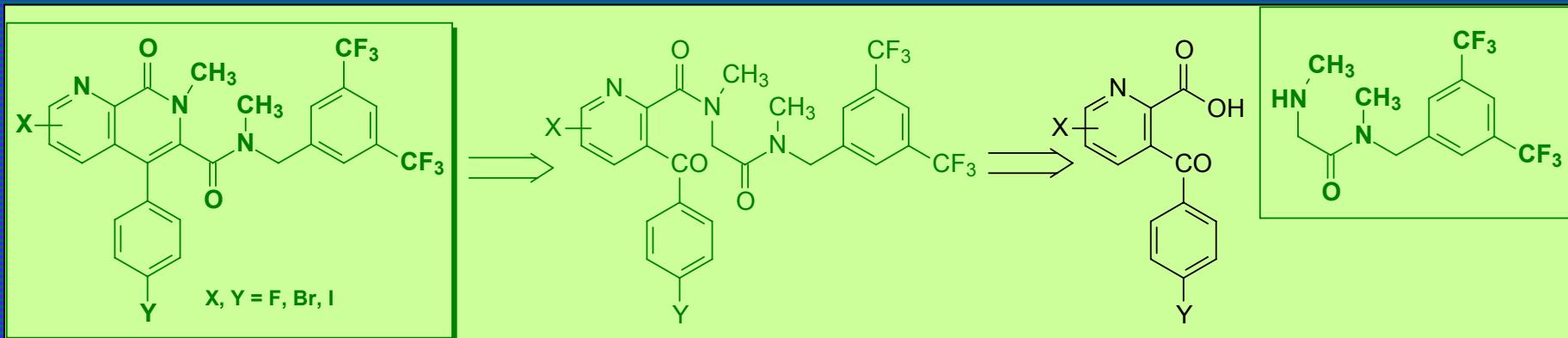
3. F. Toudic, A. Turck, N. Plé, G. Quéguiner, M. Darabantu, T. Lequeux and J. C. Pommelet
J. Heterocyclic Chem. 2003, 40, 855-859

III. Mai 2000 – Septembre 2000

Stage à l' I. S. M. R. A. Caen, France

Pr. M. C. Lasne

Synthèse et évaluation biologique de naphthyridones carboxamides halogénées



C. Bagot-Guéret, M. D. Le Bas, S. Tymciu, **M. Darabantu**, P. Emond, D. Guilloteau, M. C. Lasne, A. Wijkhuisen, L. Barré and C. Perrio
Bioconjugate Chemistry 2003, 14(3), 629-643

S O M M A I R E

Curriculum Vitae

ACTIVITES DE RECHERCHE AVANT THESE DOCTORALE 1979 – 1990

TRAVAUX DE THESE 1990 – 1994

STAGES POSTDOCTORAUX

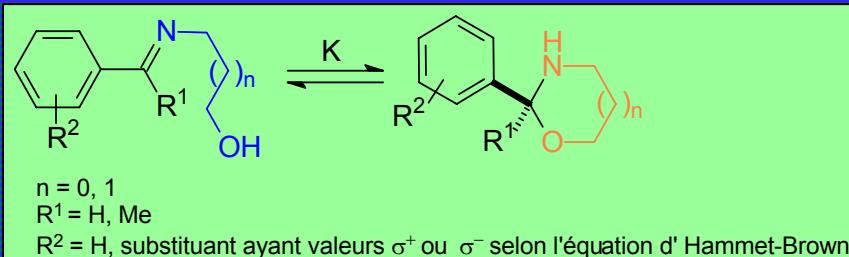
THEMATIQUES DE RECHERCHE APRES LA THESE

- I. La tautométrie cycle-chaîne des bases de Schiff dérivés de sérinols commerciaux**
- II. La tautométrie cycle-cycle de spirooxazolidines sérinoliques**
- III. Applications de la tautométrie cycle-chaîne et cycle-cycle en synthèse asymétrique des 3,7-dioxa-*r*-1-azabicyclo[3.3.0]-c-5-octanes et octan-2-ones substitués**
- IV. Synthèses diastéréosélectives à partir de nitrophénylsérinols, en dehors de la tautométrie cycle-chaîne**
- V. Synthèse de *s*-triazines comportant des motifs sérinoliques: nouvelles mélamines à applications potentielles en chimie supramoléculaire**
- VI. Synthèse et stéréochimie des 3,7-dioxa-*r*-1-azabicyclo[3.3.0]oct-c-5-ylméthoxydi- et *s*-triazines fonctionnalisés**
- VII. Synthèse et fonctionnalisation de pyridin-2-yliazazines**
- VIII. Synthèse de nouveaux systèmes polyaza-hétérocycliques π -déficitaires par réaction d'homocouplage et couplage croisé dans la série pyridinique et diazinique**

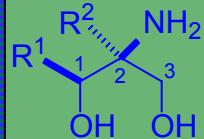
PERSPECTIVES DE RECHERCHE

THEMATIQUES DE RECHERCHE APRES LA THESE

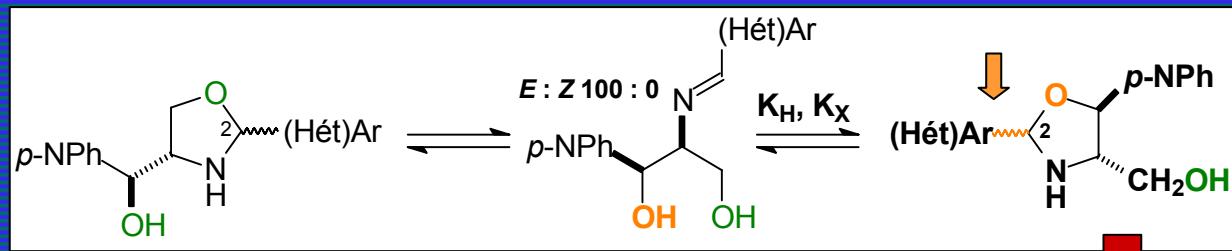
I. La tautométrie cycle-chaîne des bases de Schiff dérivés de sérinols commerciaux



sérinols



$R^1 = H, R^2 = Me$
 $R^1 = H, R^2 = Et$
 $R^1 = H, R^2 = CH_2OH$
 $R^1 = Ph, R^2 = H (1S,2S)$
 $R^1 = p\text{-nitrophényle (}p\text{-NPh}), R^2 = H (1S,2S)$



La simple tautométrie cycle-chaîne:

le partenaire carbonylé est du type aromatique (Hét)arylaldehyde
équilibre à cinq termes
simples bases de Schiff détectables (IR + RMN)

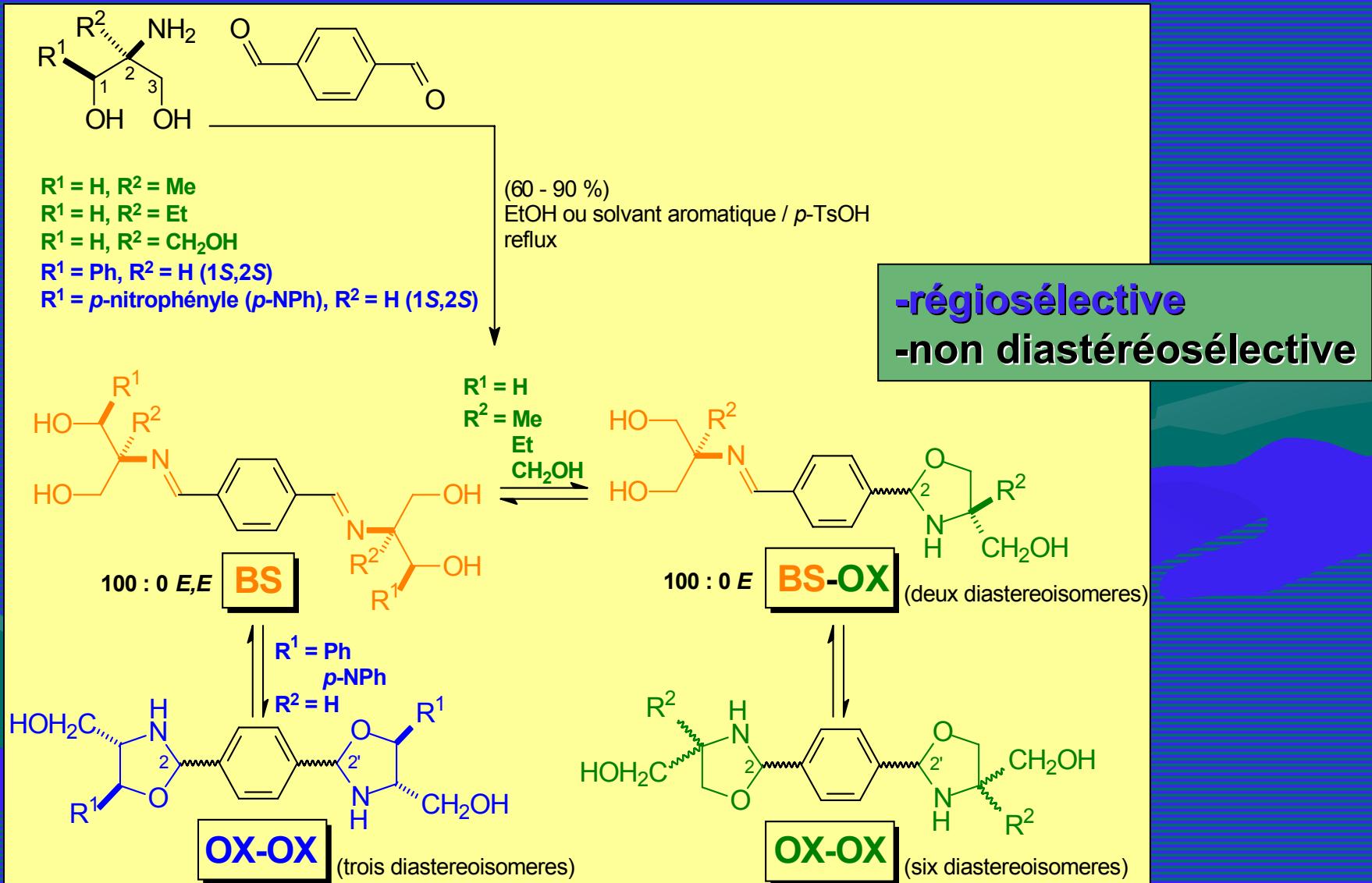
-régiosélective
-non diastéréosélective

1. M. Darabantu, G. Plé, S. Mager, C. Puscas and L. Gaina

Rev. Roum. Chim. 1997, 42, 1137-1140

2. M. Darabantu, G. Plé, S. Mager, E. Cotora, L. Gaina, L. Costas and A. Mates
Tetrahedron 1997, 53, 1873-1890

La double tautométrie cycle-chaîne: équilibres complexes dépendent du type du sérinol de départ doubles bases de Schiff détectables (IR et / ou RMN)



S O M M A I R E

Curriculum Vitae

ACTIVITES DE RECHERCHE AVANT THESE DOCTORALE 1979 – 1990

TRAVAUX DE THESE 1990 – 1994

STAGES POSTDOCTORAUX

THEMATIQUES DE RECHERCHE APRES LA THESE

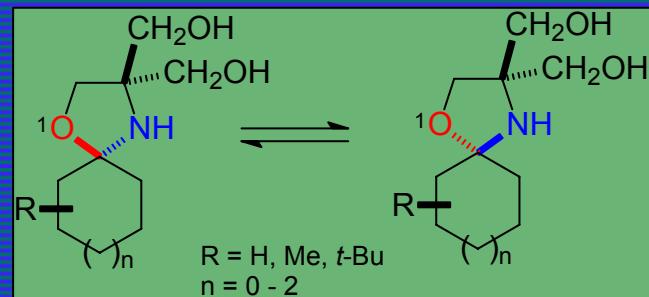


- I. La tautométrie cycle-chaîne des bases de Schiff dérivés de sérinols commerciaux**
- II. La tautométrie cycle-cycle de spirooxazolidines sérinoliques**
- III. Applications de la tautométrie cycle-chaîne et cycle-cycle en synthèse asymétrique des 3,7-dioxa-r-1-azabicyclo[3.3.0]-c-5-octanes et octan-2-ones substitués**
- IV. Synthèses diastéréosélectives à partir de nitrophénylsérinols, en dehors de la tautométrie cycle-chaîne**
- V. Synthèse de s-triazines comportant des motifs sérinoliques: nouvelles mélamines à applications potentielles en chimie supramoléculaire**
- VI. Synthèse et stéréochimie des 3,7-dioxa-r-1-azabicyclo[3.3.0]oct-c-5-ylméthoxydi- et s-triazines fonctionnalisés**
- VII. Synthèse et fonctionnalisation de pyridin-2-yldiazazines**
- VIII. Synthèse de nouveaux systèmes polyaza-hétérocycliques π -déficitaires par réaction d'homocouplage et couplage croisé dans la série pyridinique et diazinique**

PERSPECTIVES DE RECHERCHE

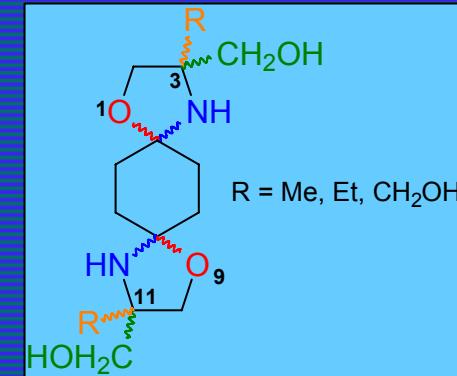
II. La tautométrie cycle-cycle de spirooxazolidines sérinoliques

le partenaire carbonylé est du type aliphatique (cyclanones à 5 – 7 chaînons)
bases de Schiff (formes chaîne) sont non détectables

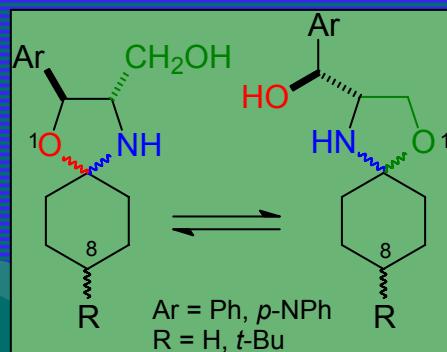


Simple tautométrie cycle-cycle:
R = H: **homomérique**

R ≠ H : **diastéréoisomérique**
2 stéréoisomères

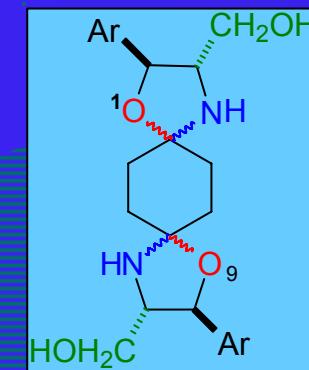


Double tautométrie cycle-cycle :
R ≠ CH2OH **diastéréoisomérique** R = CH2OH **diastéréoisomérique**
4 stéréoisomères 2 stéréoisomères



Simple tautométrie cycle-cycle :
R = H **régioisomérique**
2 régioisomères

R ≠ H **Régioisomérique et diastéréoisomérique**
4 stéréoisomères

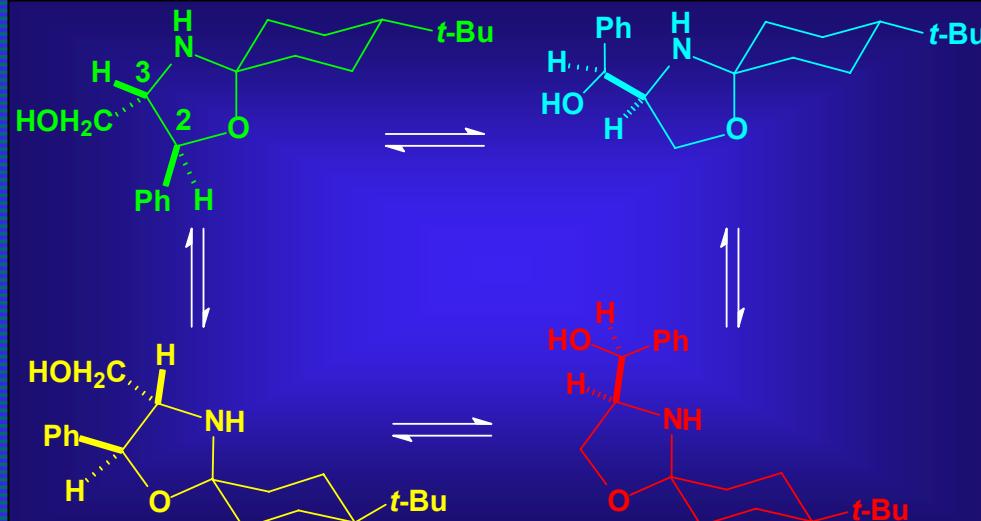


Double tautométrie cycle-cycle :
Régioisomérique et diastéréoisomérique
6 stéréoisomères

Caractéristiques:

- Equilibres rapides (voir instantanés)
- Les solvants chélatants ($\text{DMSO-}d_6$, $\text{THF-}d_8$, CD_3COCD_3) largement favorisent une seule forme

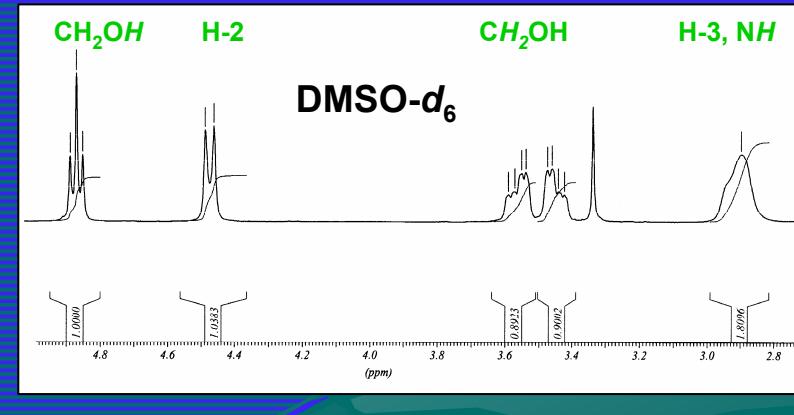
$\text{DMSO-}d_6$: 100%
 CDCl_3 : 68 %



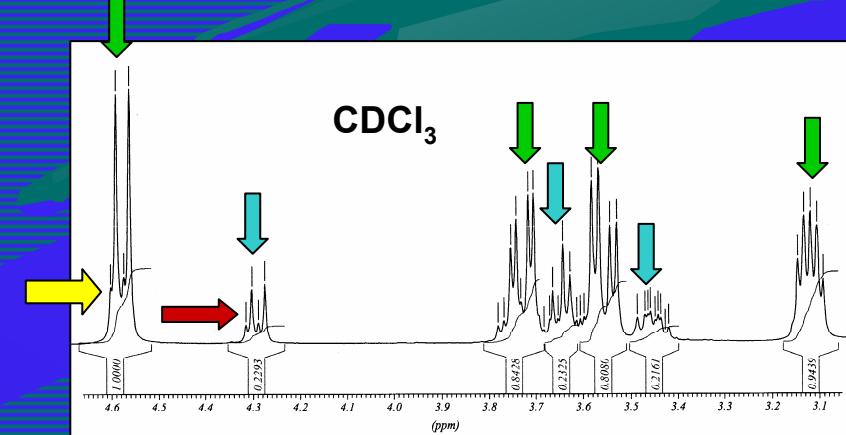
$\text{DMSO-}d_6$: 0 %
 CDCl_3 : 13 %

ΔG (NH-eq.) = -2.72 kJ/mole (RMN)
-3.64 kJ/mole (*ab initio* RHF / 3-21G*)

$\text{DMSO-}d_6$: 0 %
 CDCl_3 : 14 %



$\text{DMSO-}d_6$: 0 %
 CDCl_3 : 5 %



1. M. Darabantu, G. Plé, C. Maiereanu, I. Silaghi-Dumitrescu, Y. Ramondenc and S. Mager
Tetrahedron 2000, 56, 3799 – 3816

2. C. Maiereanu, M. Darabantu, G. Plé, Y. Ramondenc and L. Toupet
Rev. Roum. Chim. 2005 in press

S O M M A I R E

Curriculum Vitae

ACTIVITES DE RECHERCHE AVANT THESE DOCTORALE 1979 – 1990

TRAVAUX DE THESE 1990 – 1994

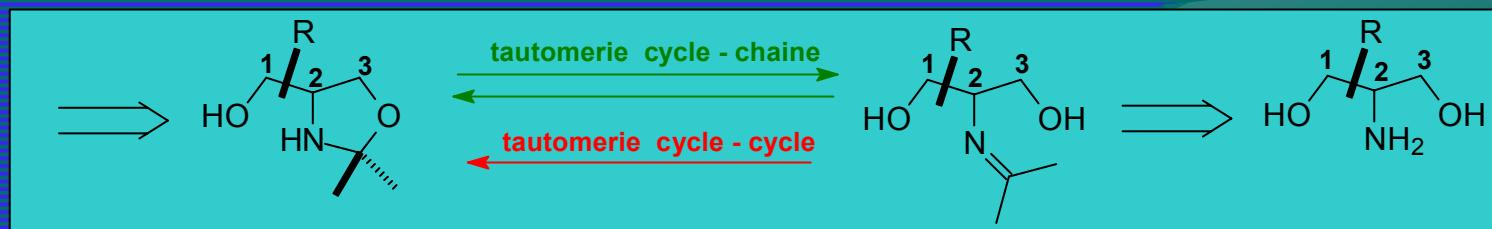
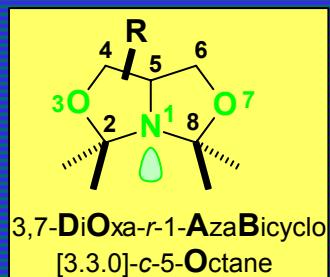
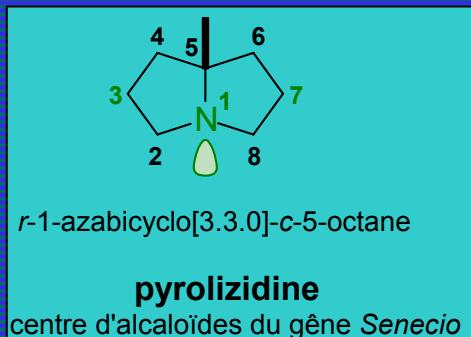
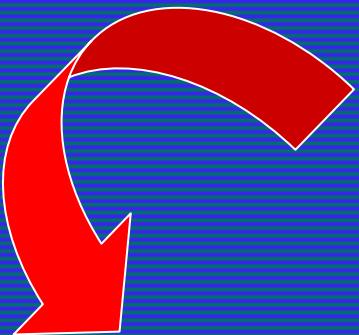
STAGES POSTDOCTORAUX

THEMATIQUES DE RECHERCHE APRES LA THESE

- I. La tautométrie cycle-chaîne des bases de Schiff dérivés de sérinols commerciaux
- II. La tautométrie cycle-cycle de spirooxazolidines sérinoliques
- III. Applications de la tautométrie cycle-chaîne et cycle-cycle en synthèse asymétrique des 3,7-dioxa-*r*-1-azabicyclo[3.3.0]-c-5-octanes et octan-2-ones substitués**
- IV. Synthèses diastéréosélectives à partir de nitrophénylsérinols, en dehors de la tautométrie cycle-chaîne
- V. Synthèse de *s*-triazines comportant des motifs sérinoliques: nouvelles mélamines à applications potentielles en chimie supramoléculaire
- VI. Synthèse et stéréochimie des 3,7-dioxa-*r*-1-azabicyclo[3.3.0]oct-c-5-ylméthoxydi- et *s*-triazines fonctionnalisés
- VII. Synthèse et fonctionnalisation de pyridin-2-yliazazines
- VIII. Synthèse de nouveaux systèmes polyaza-hétérocycliques π -déficitaires par réaction d'homocouplage et couplage croisé dans la série pyridinique et diazinique

PERSPECTIVES DE RECHERCHE

III. Applications de la tautométrie cycle-chaîne et cycle-cycle en synthèse asymétrique des 3,7-dioxa-r-1-azabicyclo[3.3.0]-c-5-octanes et octan-2-ones substitués



DOABO

**Systèmes transporteurs
lypophiles**
2002

Anticancereux
1990

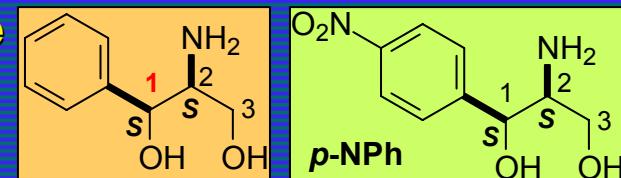
Biocides
1985-1990

Consérvants
Plastifiants
Adjuvants cosmétiques
 >80 Brevets
1960 - 1980

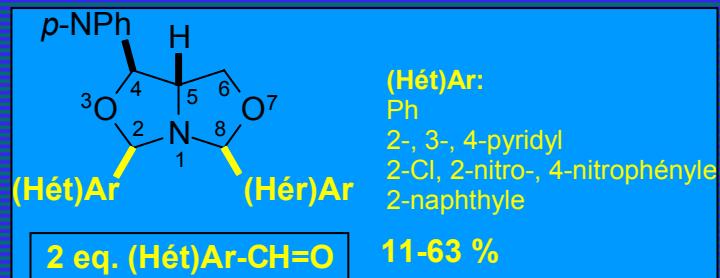
Group O,N,O-double protectrice
 dans la chimie des sérinols
1950'

A partir des sérinols C-1-substitués selon la tautométrie cycle - chaîne

A: deux électrophiles identiques: diastéréosélectivité tout *cis* complète sous contrôle thermodynamique

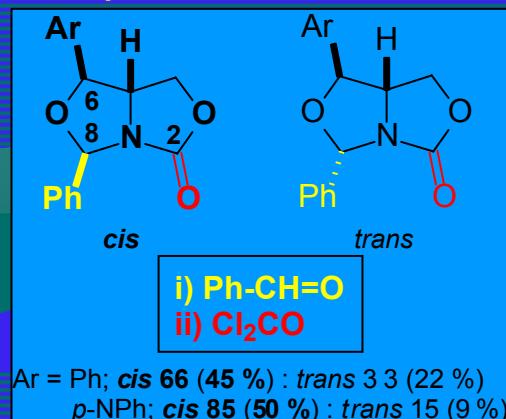


simple

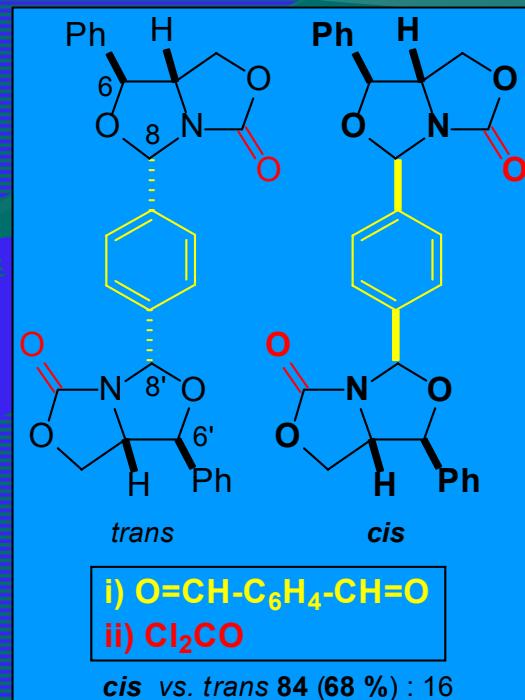


B: deux électrophiles différents:

simple



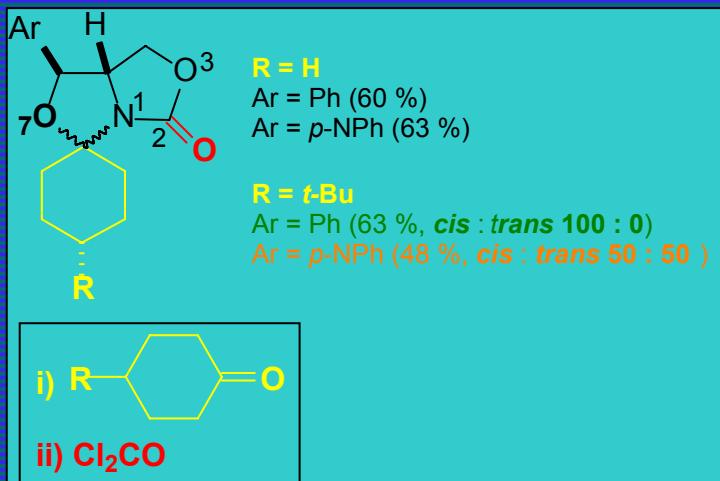
C: deux électrophiles différents:
double



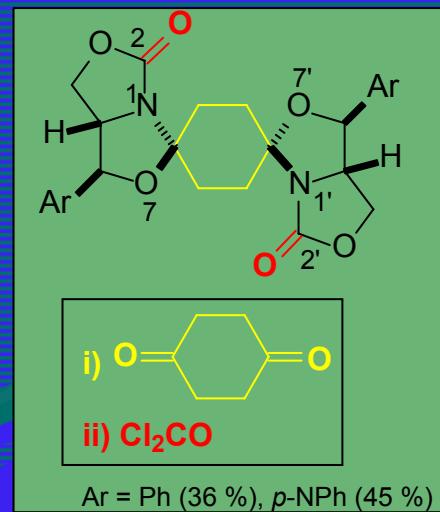
A partir des sérinols C-1-substitués selon la *simple* et *double* tautométrie cycle - cycle

Deux électrophiles différents:

simple



double

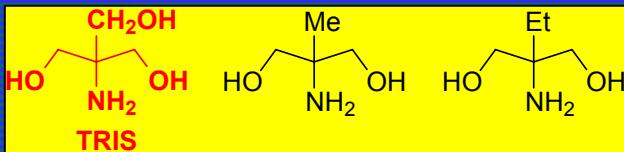


1. M. Darabantu, G. Plé, S. Mager, L. Gaina, E. Cotora, A. Mates and L. Costas
Tetrahedron 1997, 53, 1891-1908

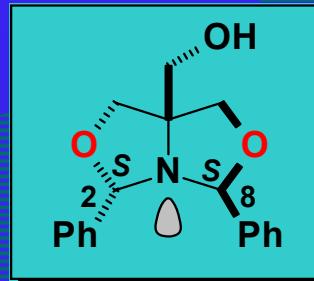
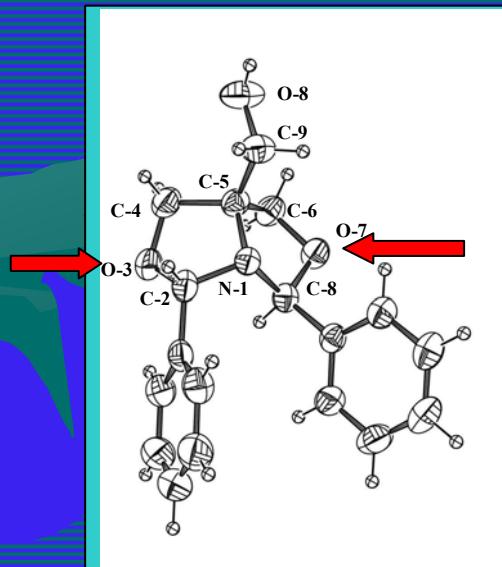
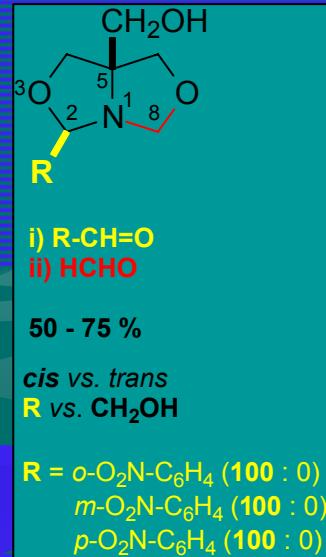
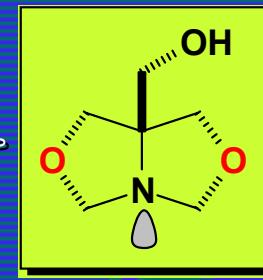
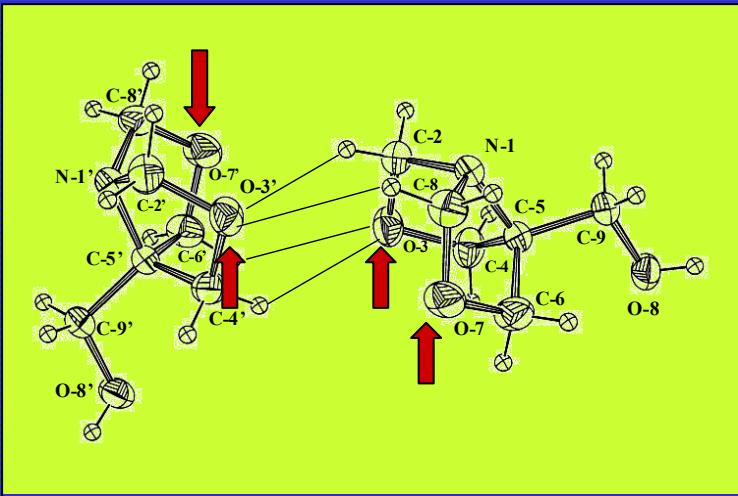
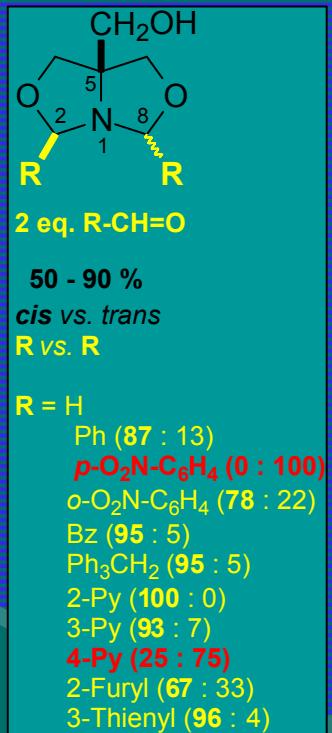
2. C. Maiereanu, M. Darabantu, G. Plé, Y. Ramondenc and L. Toupet
Rev. Roum. Chim. 2004 in press

A partir des sérinols C-2-substitués selon la simple tautomérisation cycle - chaîne

Même
électrophile



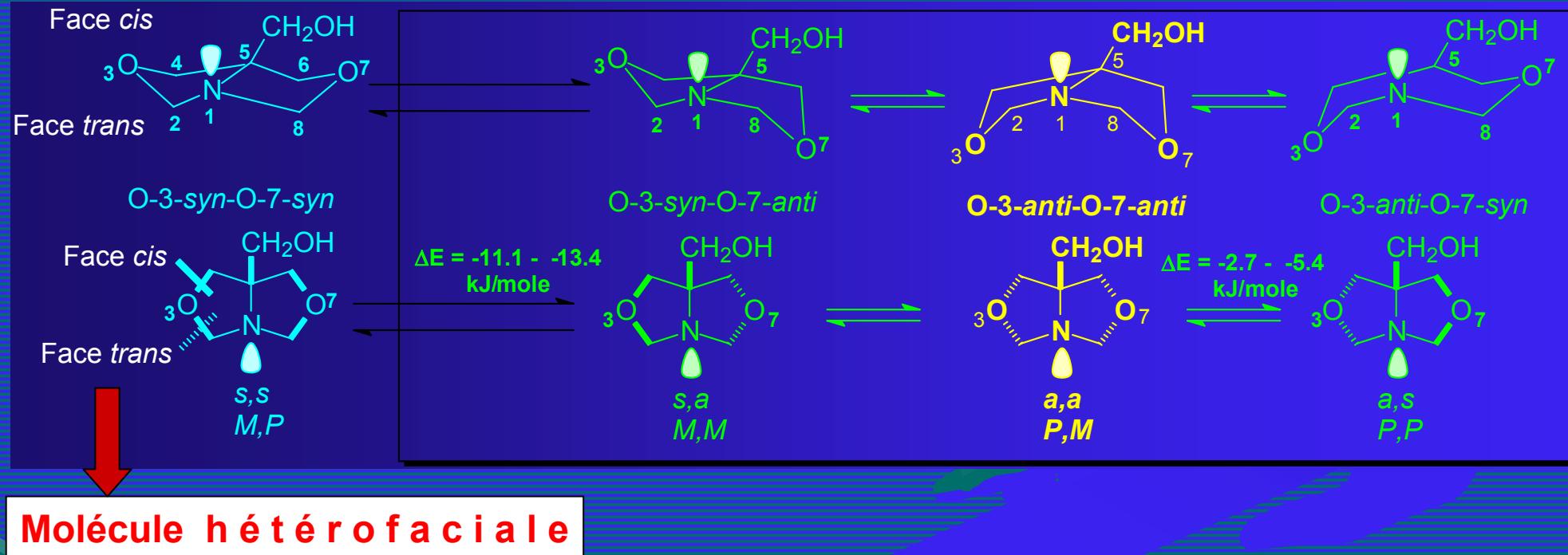
Electrophiles
différents



Approche stéréochimique:

Calculs *ab initio* RHF / 6-31G* vs. ¹H-RMND

Conformation:
gelée au dessous de 260 K (CD₃OD)
encore mobile à 100 K (Toluène-d₈)

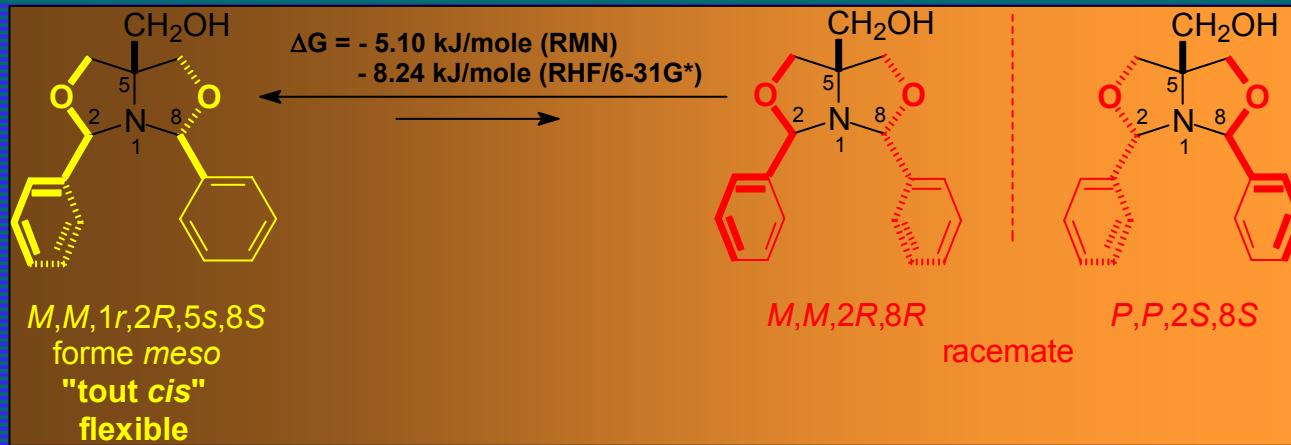


1. M. Darabantu, G. Plé, C. Maiereanu, I. Silaghi-Dumitrescu, Y. Ramondenc and S. Mager
Tetrahedron 2000, 56, 3799 – 3816

2. C. Maiereanu, M. Darabantu, E. Condamine, G. Plé, Y. Ramondenc, M. Fazekas, M. Pintea and C. Berghian
Heterocyclic Commun. 2003 in press

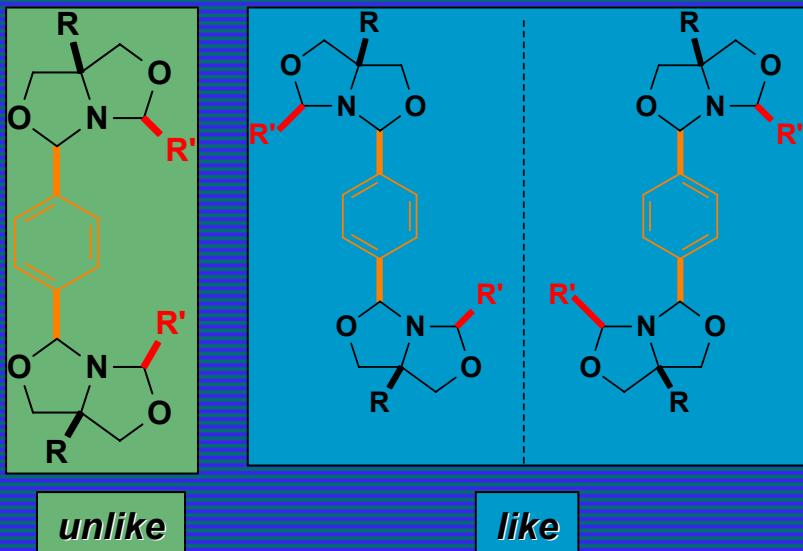
3. C. Maiereanu, L. Toupet, E. Condamine, I. Silaghi-Dumitrescu, G. Plé, Y. Ramondenc and M. Darabantu
Rev. Roum. Chim. 2004, 49(7) 595-602

Calculs *ab initio* RHF / 6-31G* vs. ¹H-RMND vs. Effets anomériques



M. Darabantu, C. Maiereanu, I. Silaghi-Dumitrescu, L. Toupet, E. Condamine, Y. Ramondenc, C. Berghian, G. Plé and N. Plé.
Eur. J. Org. Chem. **2004**, 12, 2644 – 2661

A partir des sérinols C-2-substitués selon la double tautométrie cycle - chaîne



En solution [selon $^1\text{H-RMN} / \text{Eu(hfc)}_3$]

Stéréochimie locale: “tout *cis*” 100 %

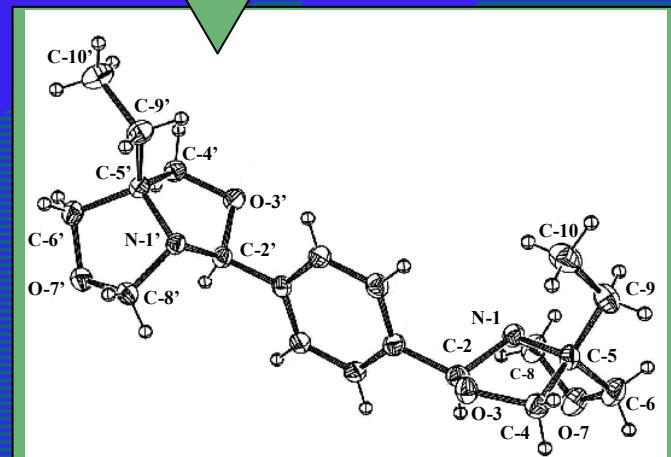
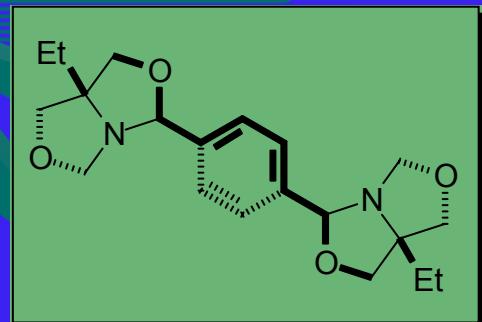
Stéréochimie globale *unlike – like*: selon R'

R	R'	Rend. (%)	<i>unlike : like</i>
CH_2OH	H	47	50 : 50
Me	H	40	50 : 50
Me	Ph	62	100 : 0
Me	<i>p</i> - $\text{O}_2\text{N-C}_6\text{H}_4$	19	100 : 0
Et	H	62	50 : 50
Et	Ph	64	100 : 0

Electrophiles
différents

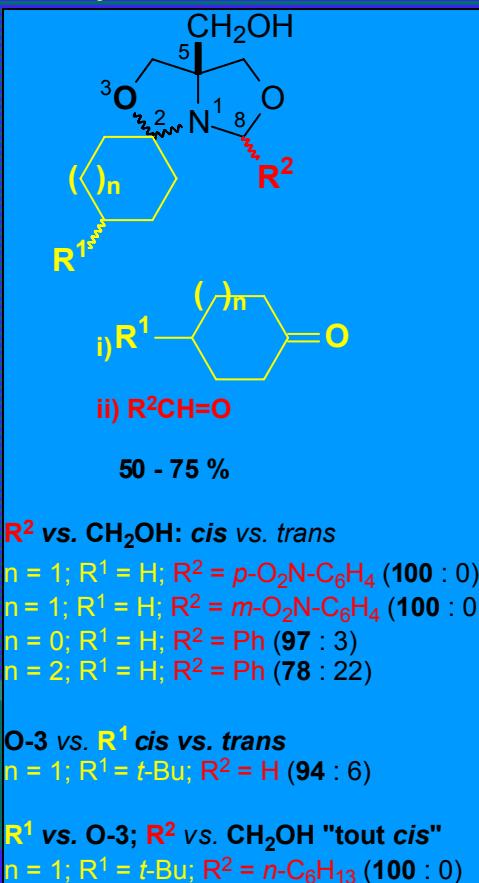
- i) $\text{p-O=CH-C}_6\text{H}_4-\text{CH=O}$
- ii) $\text{R}'\text{CH=O}$

A l'état solide: selon RX *unlike*

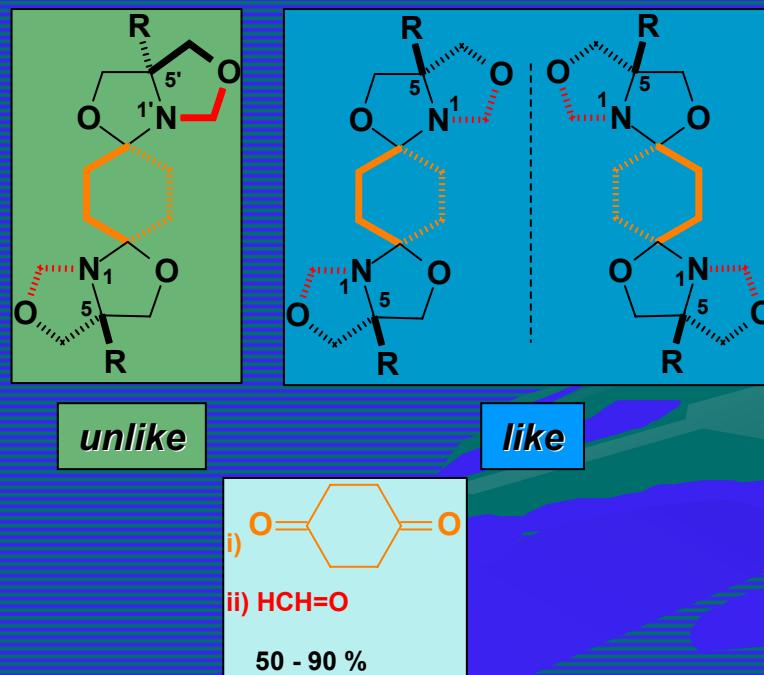


A partir des sérinols C-2-substitués selon la *simple* et *double* tautomérie cycle - cycle

Electrophiles différents *simple*



Electrophiles différents *double*



C. Sarbu, D. Casoni, **M. Darabantu** and C. Maiereanu
J. Pharm. Biomed. Anal. 2004, 35(1), 213 – 219

S O M M A I R E

Curriculum Vitae

ACTIVITES DE RECHERCHE AVANT THESE DOCTORALE 1979 – 1990

TRAVAUX DE THESE 1990 – 1994

STAGES POSTDOCTORAUX

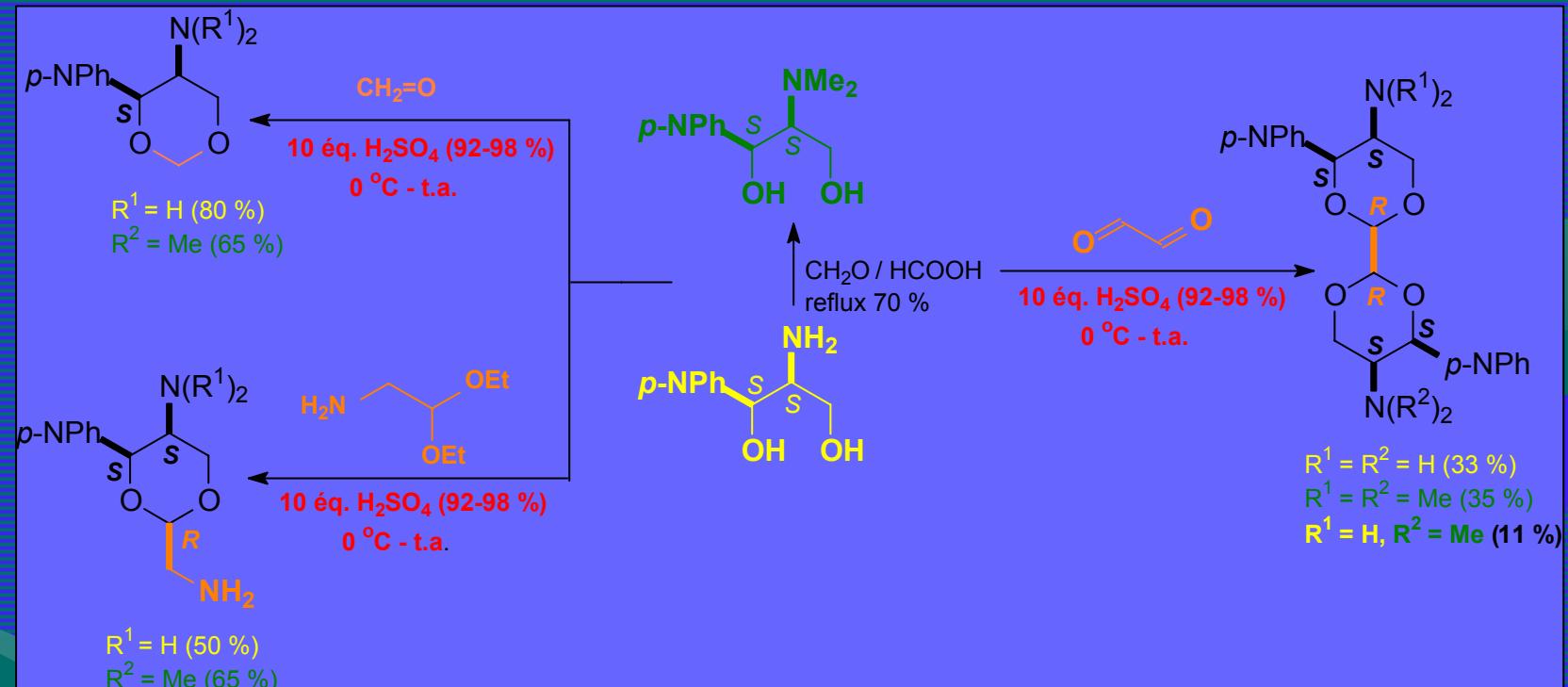
THEMATIQUES DE RECHERCHE APRES LA THESE

- I. La tautométrie cycle-chaîne des bases de Schiff dérivés de sérinols commerciaux
- II. La tautométrie cycle-cycle de spirooxazolidines sérinoliques
- III. Applications de la tautométrie cycle-chaîne et cycle-cycle en synthèse asymétrique des 3,7-dioxa-*r*-1-azabicyclo[3.3.0]-c-5-octanes et octan-2-ones substitués
- IV. Synthèses diastéréosélectives à partir de nitrophénylsérinols, en dehors de la tautométrie cycle-chaîne**
- V. Synthèse de *s*-triazines comportant des motifs sérinoliques: nouvelles mélamines à applications potentielles en chimie supramoléculaire
- VI. Synthèse et stéréochimie des 3,7-dioxa-*r*-1-azabicyclo[3.3.0]oct-c-5-ylméthoxydi- et *s*-triazines fonctionnalisés
- VII. Synthèse et fonctionnalisation de pyridin-2-yliazazines
- VIII. Synthèse de nouveaux systèmes polyaza-hétérocycliques π -déficitaires par réaction d'homocouplage et couplage croisé dans la série pyridinique et diazinique

PERSPECTIVES DE RECHERCHE

IV. Synthèses diastéréosélectives à partir de nitrophénylsérinols, en dehors de la tautométrie cycle-chaîne

5-Amino-1,3-dioxanes: annulation temporaire de la nucléophilie du groupement amino
 H_2SO_4 conc., $\text{P}_2\text{O}_5/\text{HX}$ ($\text{X} = \text{Br, Cl}$).

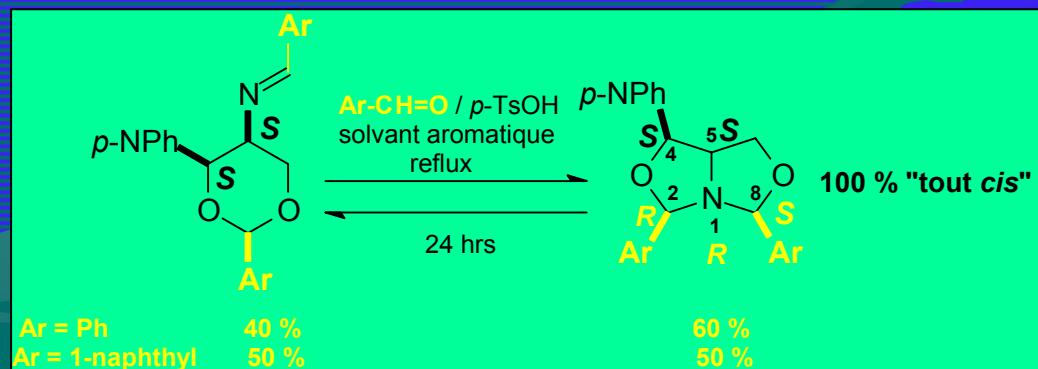


Caractéristiques: **conformation rigide**
 pureté énantiomérique: 100 %
 non-épimérisables

Bases de Schiff 1,3-dioxaniques: obtenues par réactivité détournée du *p*-nitrophénylsérinol avec les aldéhydes aromatiques...



...et leur rearrangement en leurs isomères de constitution correspondants



M. Darabantu, G. Plé, S. Mager, C. Puscas and E. Cotora
Tetrahedron 1997, 53, 1909-1922

S O M M A I R E

Curriculum Vitae

ACTIVITES DE RECHERCHE AVANT THESE DOCTORALE 1979 – 1990

TRAVAUX DE THESE 1990 – 1994

STAGES POSTDOCTORAUX

THEMATIQUES DE RECHERCHE APRES LA THESE

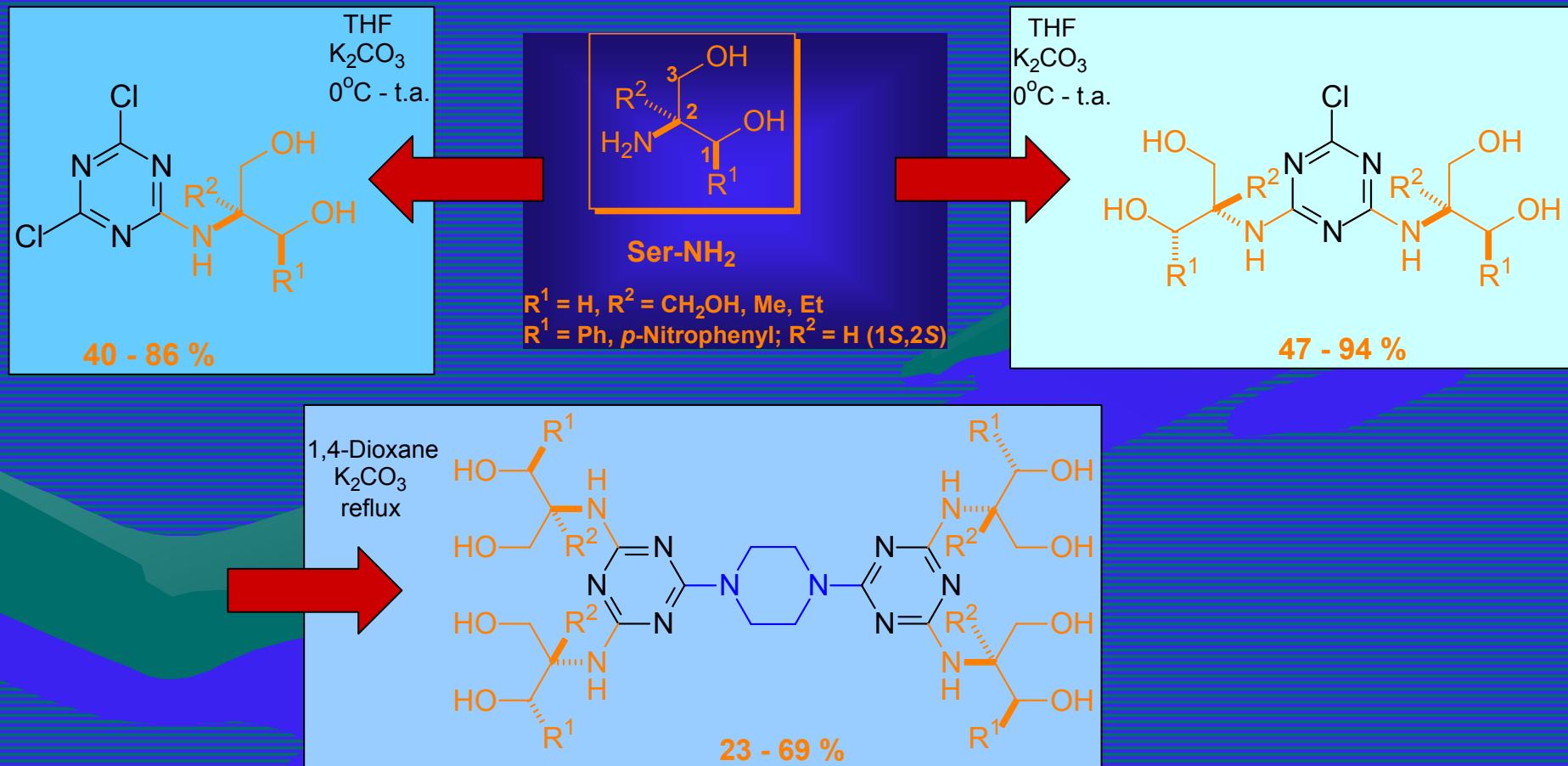
- I. La tautométrie cycle-chaîne des bases de Schiff dérivés de sérinols commerciaux**
- II. La tautométrie cycle-cycle de spirooxazolidines sérinoliques**
- III. Applications de la tautométrie cycle-chaîne et cycle-cycle en synthèse asymétrique des 3,7-dioxa-*r*-1-azabicyclo[3.3.0]-c-5-octanes et octan-2-ones substitués**
- IV. Synthèses diastéréosélectives à partir de nitrophénylsérinols, en dehors de la tautométrie cycle-chaîne**
- V. Synthèse de *s*-triazines comportant des motifs sérinoliques: nouvelles mélamines à applications potentielles en chimie supramoléculaire**
- VI. Synthèse et stéréochimie des 3,7-dioxa-*r*-1-azabicyclo[3.3.0]oct-c-5-ylméthoxydi- et *s*-triazines fonctionnalisés**
- VII. Synthèse et fonctionnalisation de pyridin-2-yliazazines**
- VIII. Synthèse de nouveaux systèmes polyaza-hétérocycliques π -déficitaires par réaction d'homocouplage et couplage croisé dans la série pyridinique et diazinique**

PERSPECTIVES DE RECHERCHE

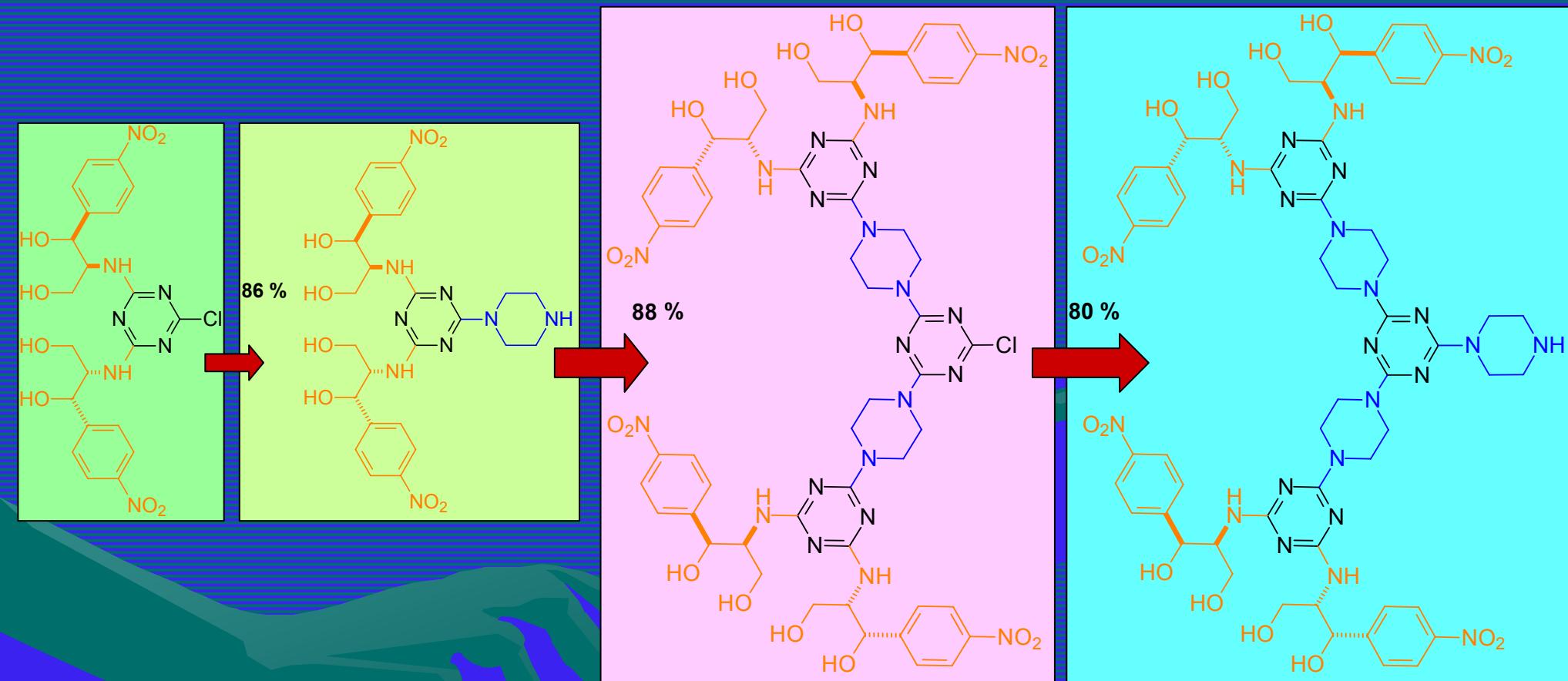
V. Synthèse de *s*-triazines comportant des motifs sérinoliques: nouvelles mélamines à applications potentielles en chimie supramoléculaire

1. Structures "ouvertes": la réaction entre les sérinols et la 2,4,6-trichlorotriazine.

Building-blocks

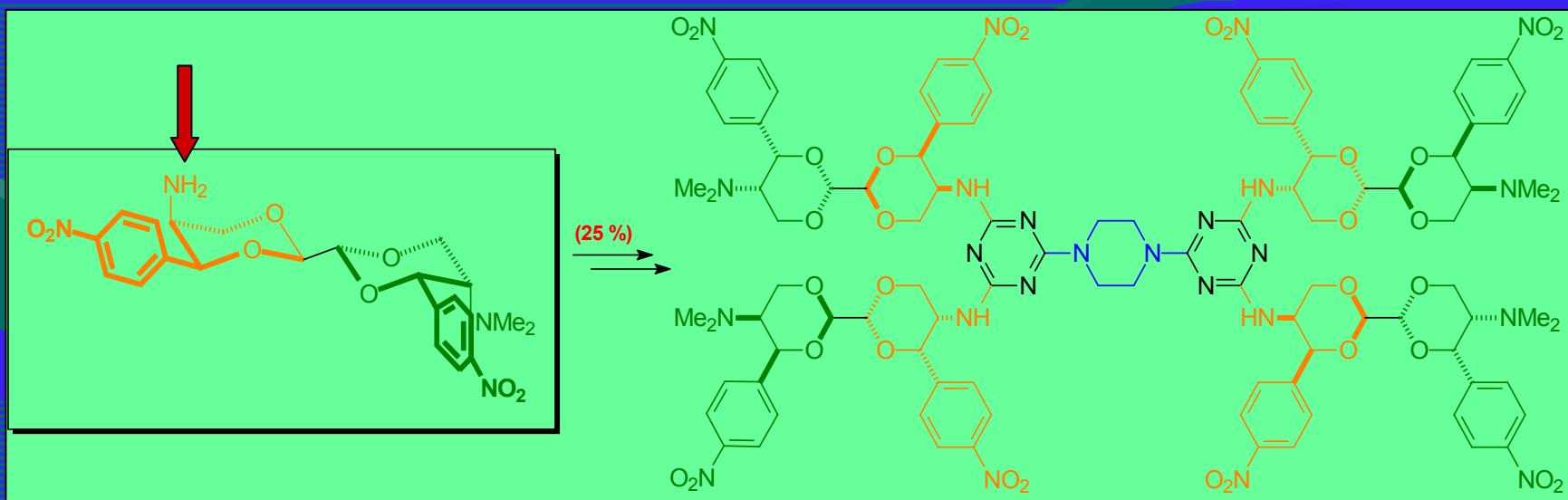
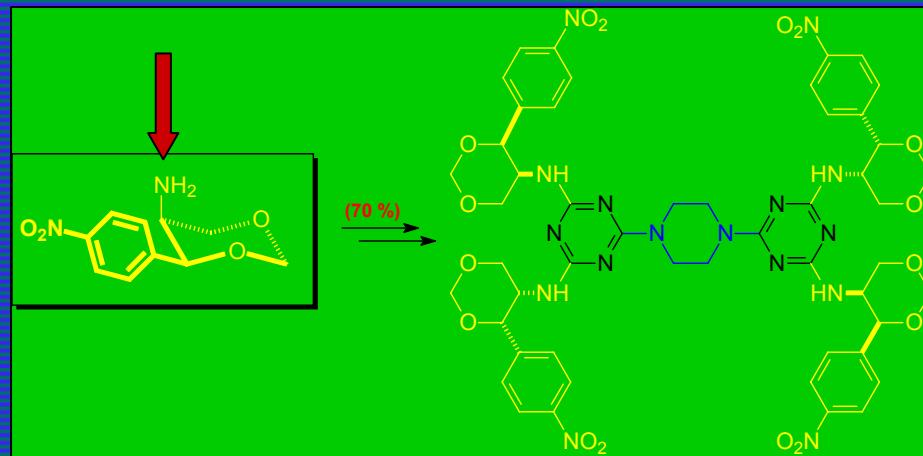


Synthèse répétitive et sans-protection:

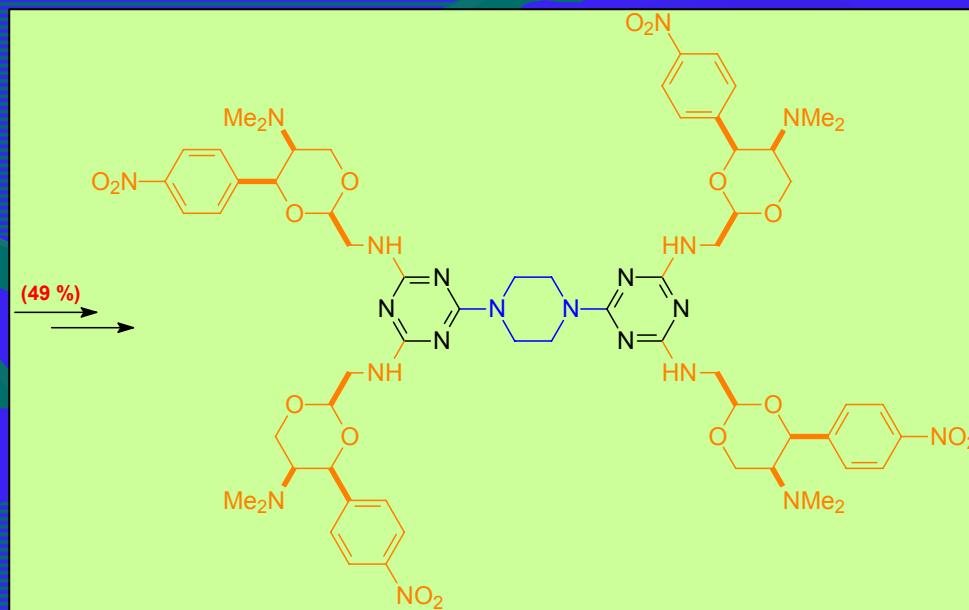
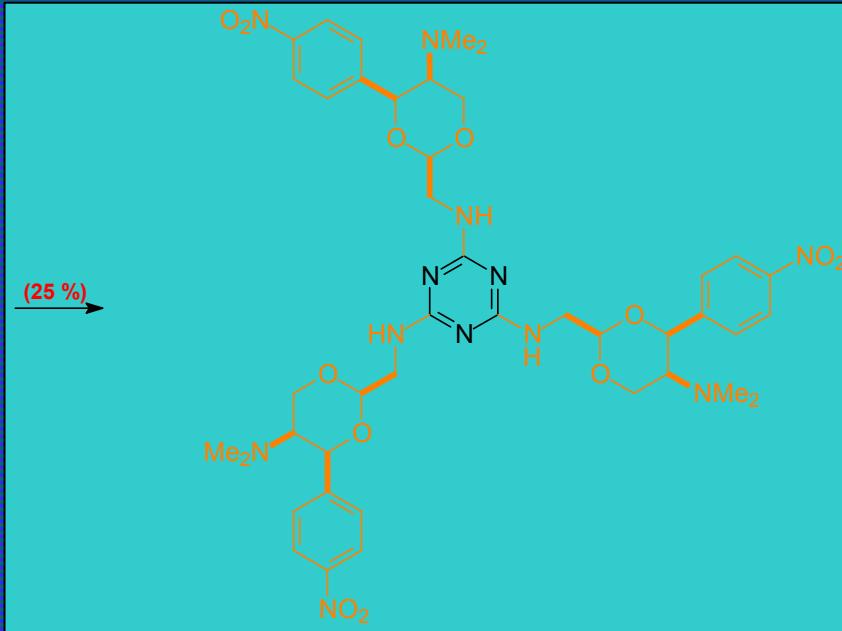
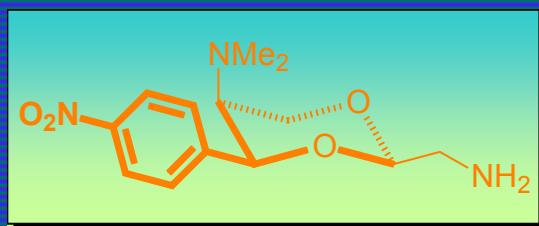


2. Structures "fermés": la réaction entre les acétals cycliques (amino-1,3-dioxanes) des nitrophénylsérinols et la 2,4,6-trichlorotriazine.

Jonction uniquement **axiale** du motif triazinique au nucléophile, ax.-5-amino-1,3-dioxanique **encombré**:



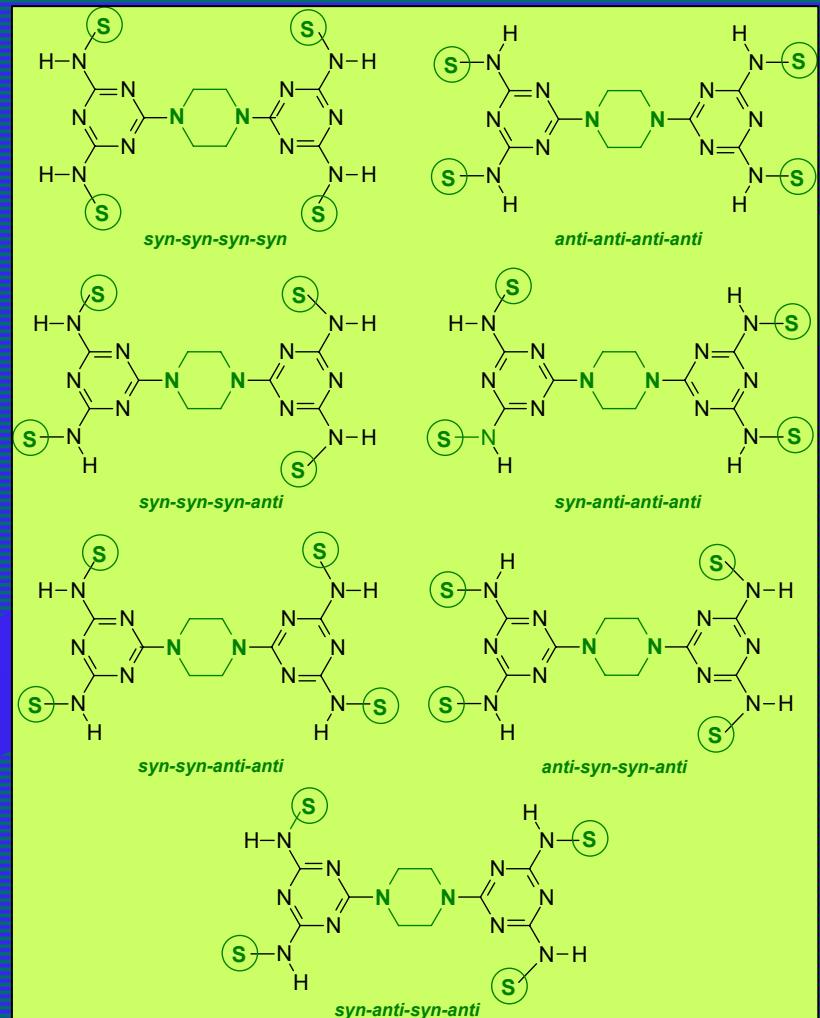
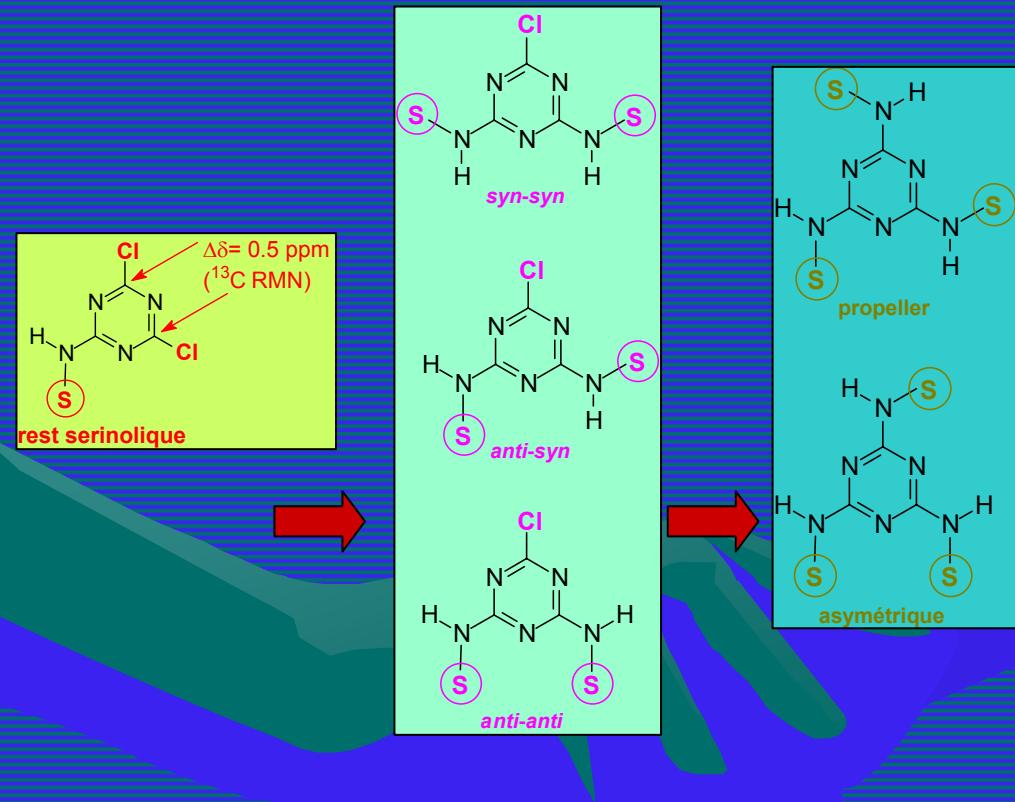
Jonction uniquement équatoriale du motif triazinique au nucléophile éq.-2-méthylamino-1,3-dioxanique, dégagé:

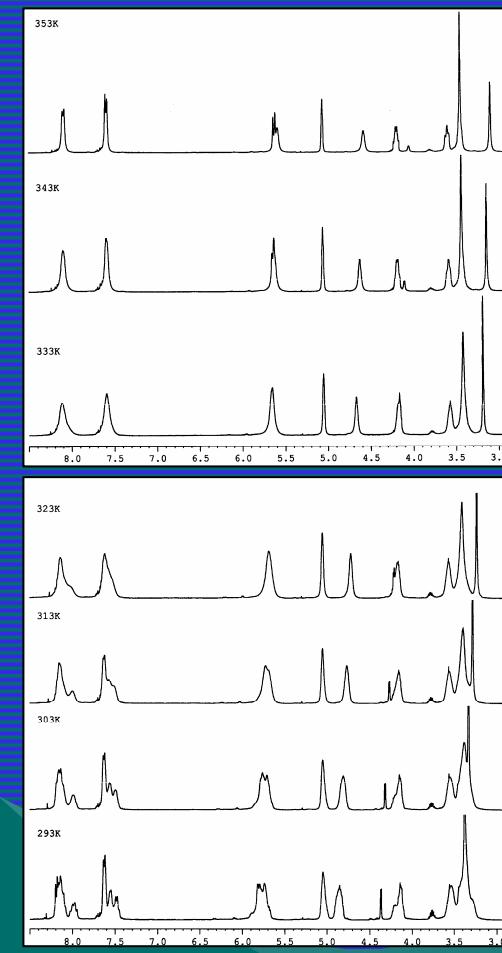


Stéréochimie des s-triazines sérinoliques

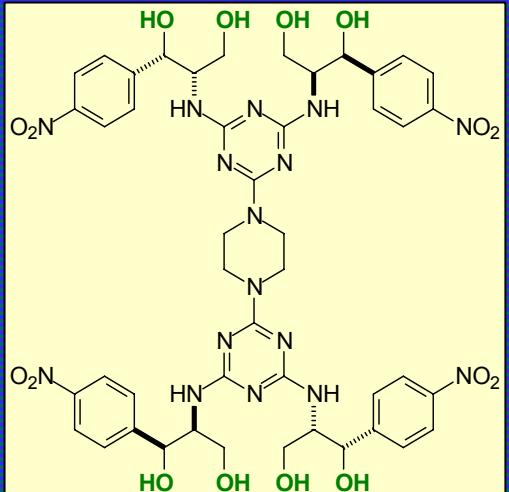
à température ambiante, rotamétrie complexe créée par le caractère de double liaison partielle C^{sp2} (triazine) – N (sérinol)

rotamétrie dépendante du: reste sérinolique (“ouvert” vs. “fermé”), solvant, température

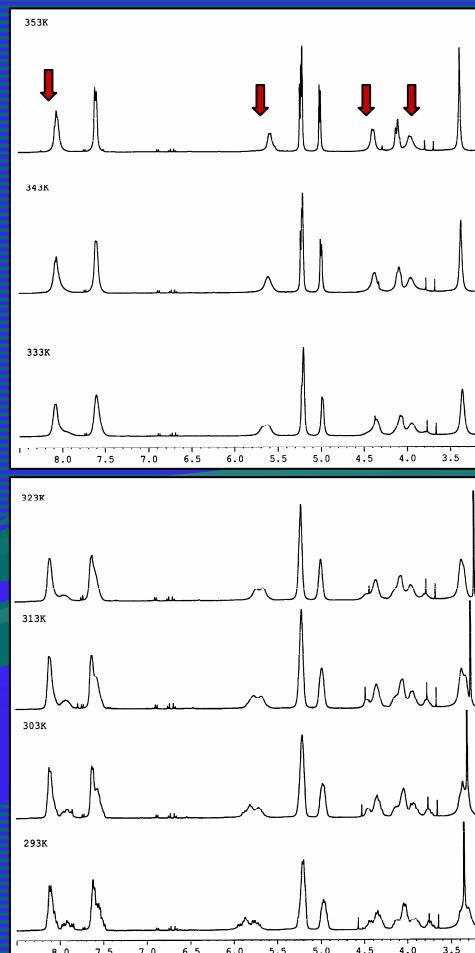
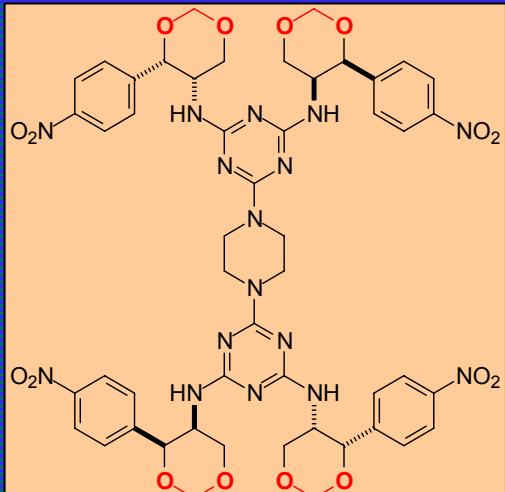




353 K



353 K



1. M. Pintea, M. Darabantu, M. Fazekas, P. Lameiras, C. Berghian, I. Delhom, C. Bele and N. Plé
Heterocyclic Commun. **2004** in press

2. M. Fazekas, M. Darabantu, M. Pintea, P. Lameiras, C. Bele, C. Berghian and N. Plé
Heterocyclic Commun. **2004** in press

S O M M A I R E

Curriculum Vitae

ACTIVITES DE RECHERCHE AVANT THESE DOCTORALE 1979 – 1990

TRAVAUX DE THESE 1990 – 1994

STAGES POSTDOCTORAUX

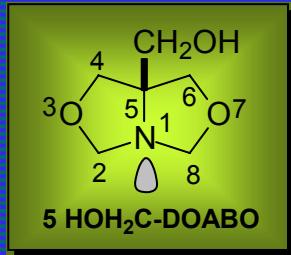
THEMATIQUES DE RECHERCHE APRES LA THESE

- I. La tautométrie cycle-chaîne des bases de Schiff dérivés de sérinols commerciaux**
- II. La tautométrie cycle-cycle de spirooxazolidines sérinoliques**
- III. Applications de la tautométrie cycle-chaîne et cycle-cycle en synthèse asymétrique des 3,7-dioxa-*r*-1-azabicyclo[3.3.0]-c-5-octanes et octan-2-ones substitués**
- IV. Synthèses diastéréosélectives à partir de nitrophénylsérinols, en dehors de la tautométrie cycle-chaîne**
- V. Synthèse de *s*-triazines comportant des motifs sérinoliques: nouvelles mélamines à applications potentielles en chimie supramoléculaire**
- VI. Synthèse et stéréochimie des 3,7-dioxa-*r*-1-azabicyclo[3.3.0]oct-c-5-ylméthoxydi- et *s*-triazines fonctionnalisés**
- VII. Synthèse et fonctionnalisation de pyridin-2-yldiazaines**
- VIII. Synthèse de nouveaux systèmes polyaza-hétérocycliques π -déficitaires par réaction d'homocouplage et couplage croisé dans la série pyridinique et diazinique**

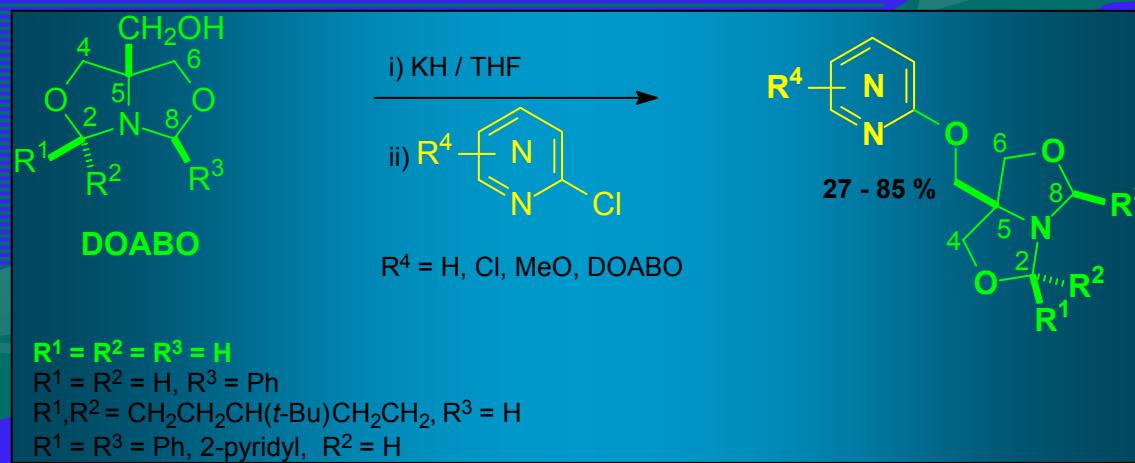
PERSPECTIVES DE RECHERCHE

VI. Synthèse et stéréochimie des 3,7-dioxa-*r*-1-azabicyclo[3.3.0]oct-*c*-5-ylméthoxydi- et *s*-triazines fonctionnalisés

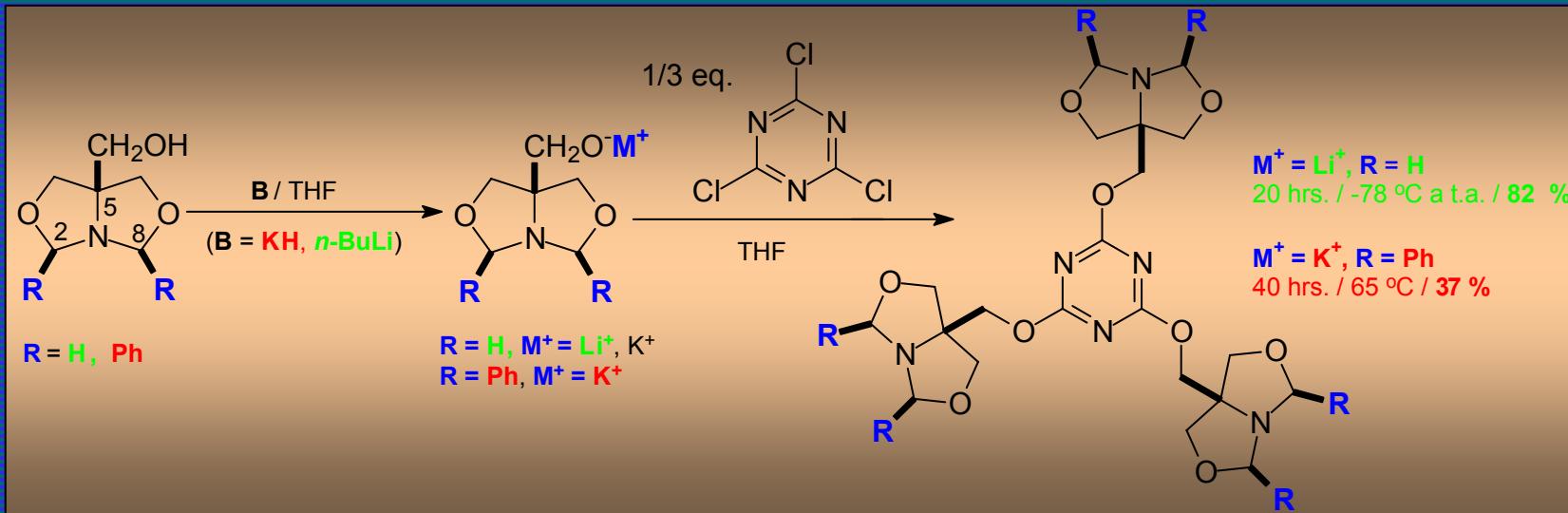
3,7-Dioxa-*r*-1-azabicyclo[3.3.0]oct-*c*-5-ylméthoxydi- et *s*-triazines



Voie de fonctionnalisation rapide et très simple dans la série diazinique:

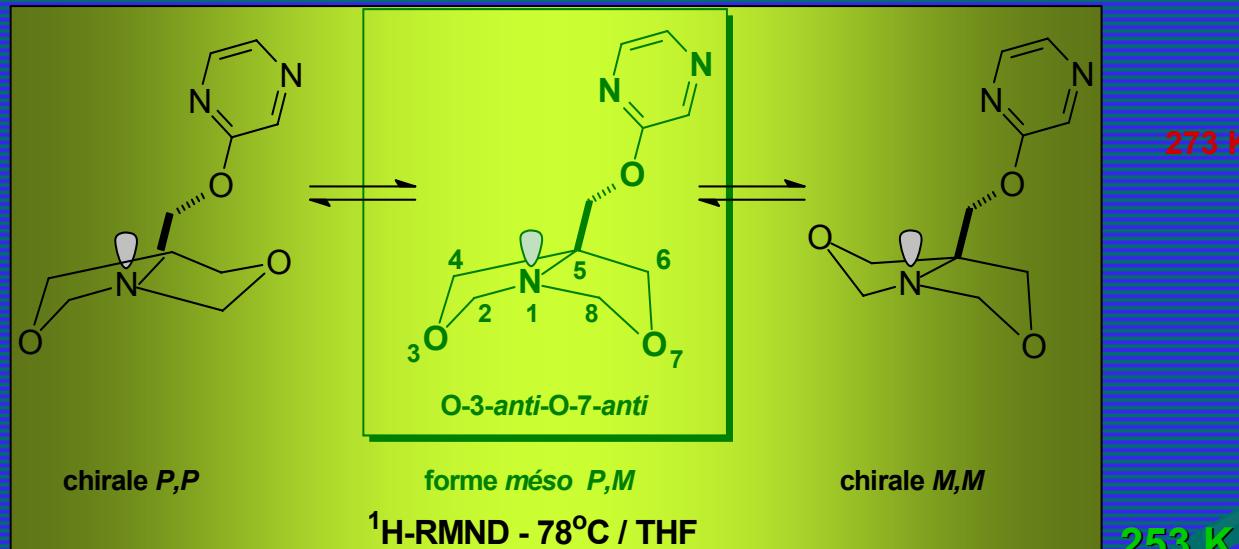


Voie de fonctionnalisation versatile dans la série s-triazinique:

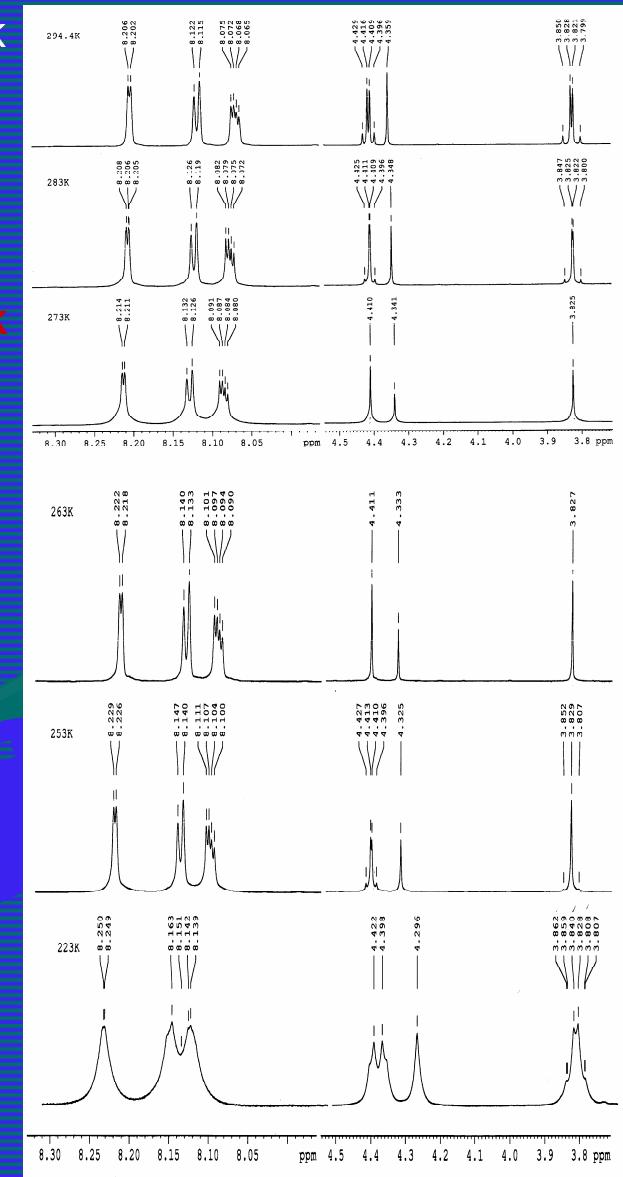


Composés comportant un seul bicyclette DOABO:

- double inversion diastéréoisomérique = une inversion enantiométrique (^1H RMND)
- conformation gelée: **forme méso**



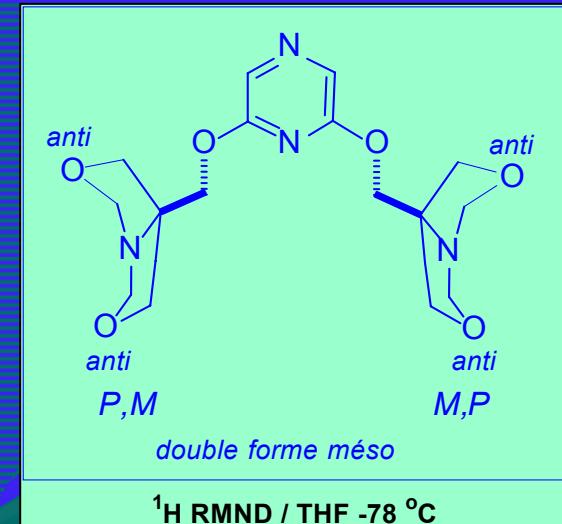
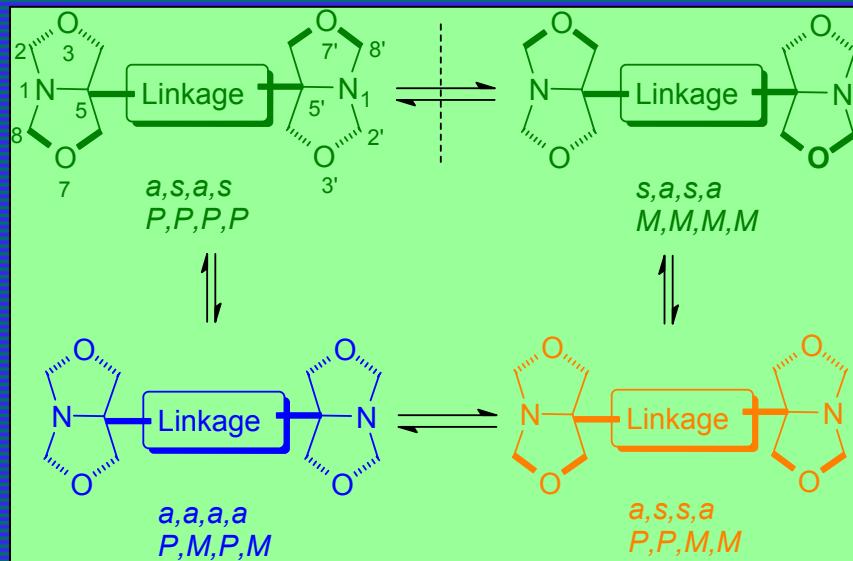
$\Delta G^\ddagger = 55 - 56.0 \text{ kJ/mol}$, rigide à -78 °C dans le THF (Eyring)



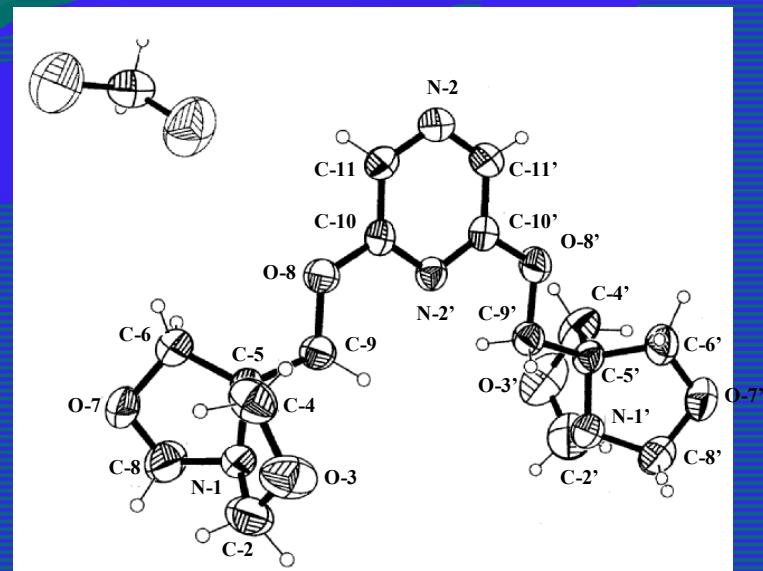
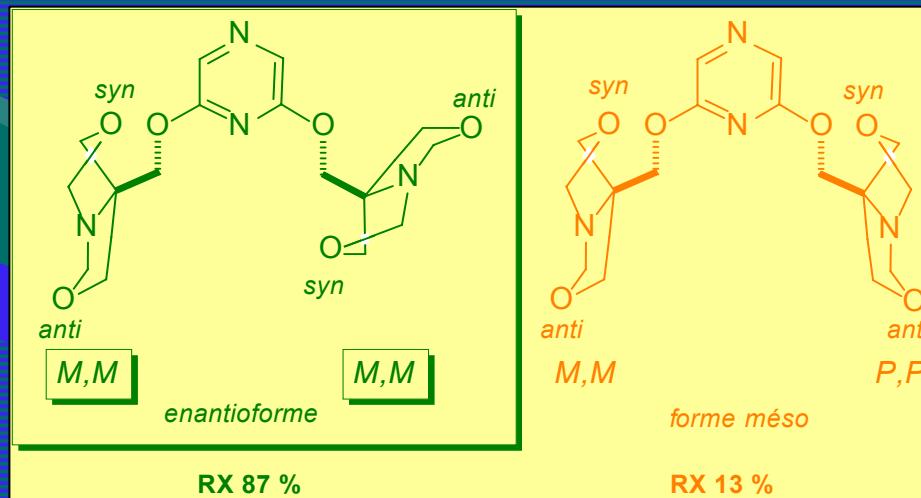
Composés comportant deux bicycles DOABO:

***en* solution (^1H RMND):**

- équilibre à quatre termes, deux enantiomères et deux formes *méso*
- conformation gelée: **double forme *méso***



à l'état solide (RX): enantioforme dominante

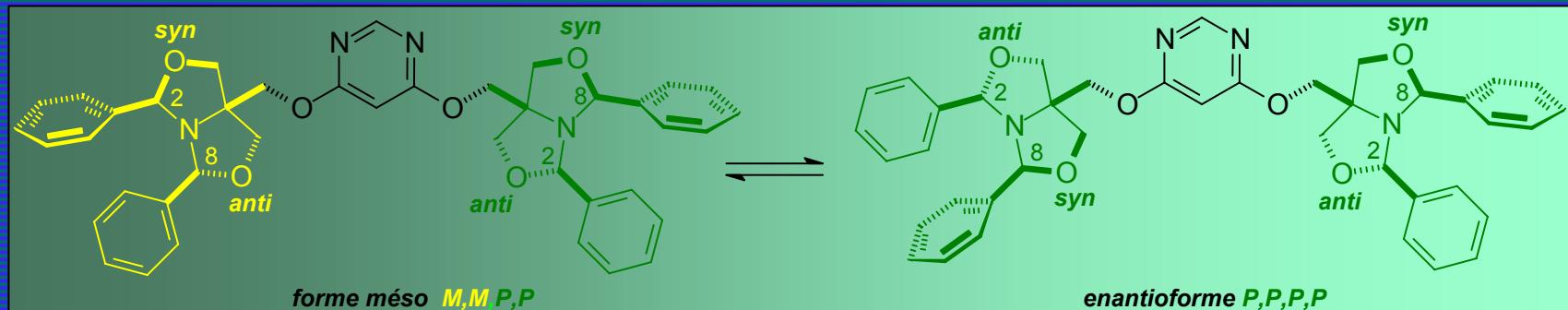


Composés comportant deux bicycles DOABO substitués en C-2, -8

En solution (¹H RMN):

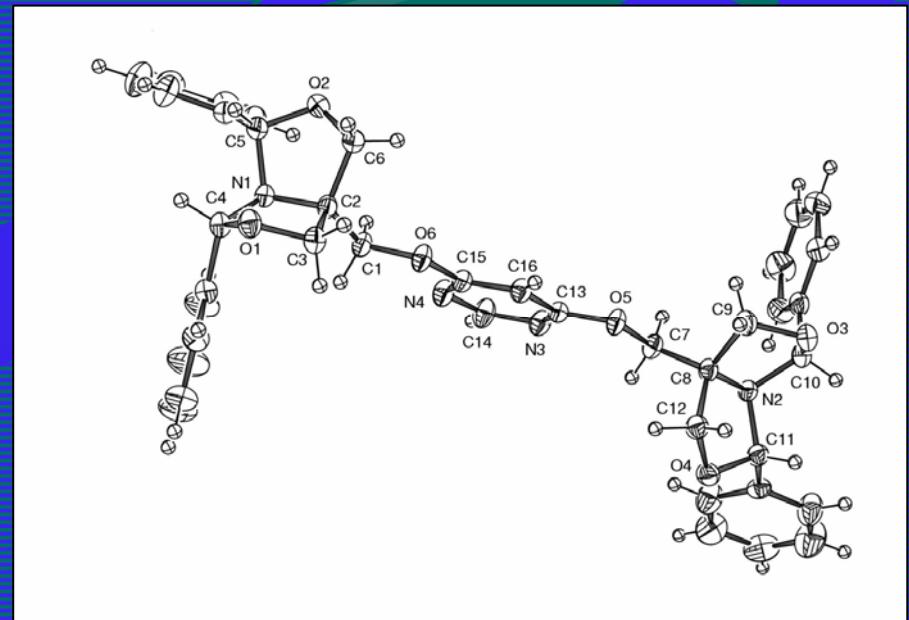
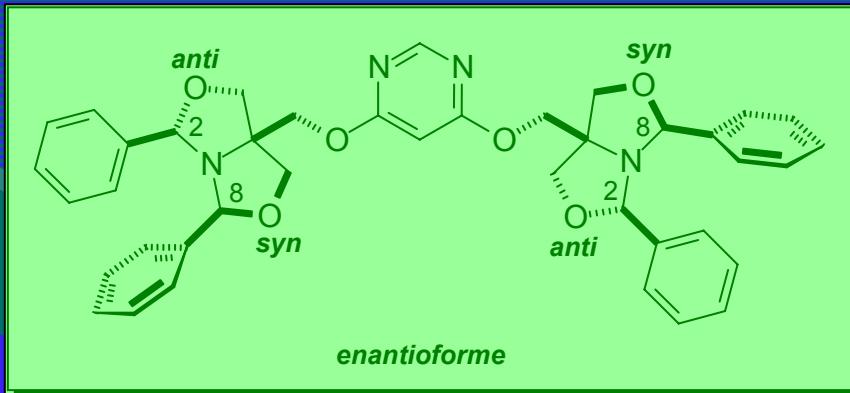
-Stéréochimie locale des bicycles: configuration “tout cis” en C-2, -8 et mobilité conformationnelle *syn-anti* même à -78 °C

-Stéréochimie globale: inversion diastéréoisomère forme *méso* – enantioforme



Etat solide:

Stéréochimie globale: enantioforme



Composés comportant trois bicycles substitués en C-2, -8

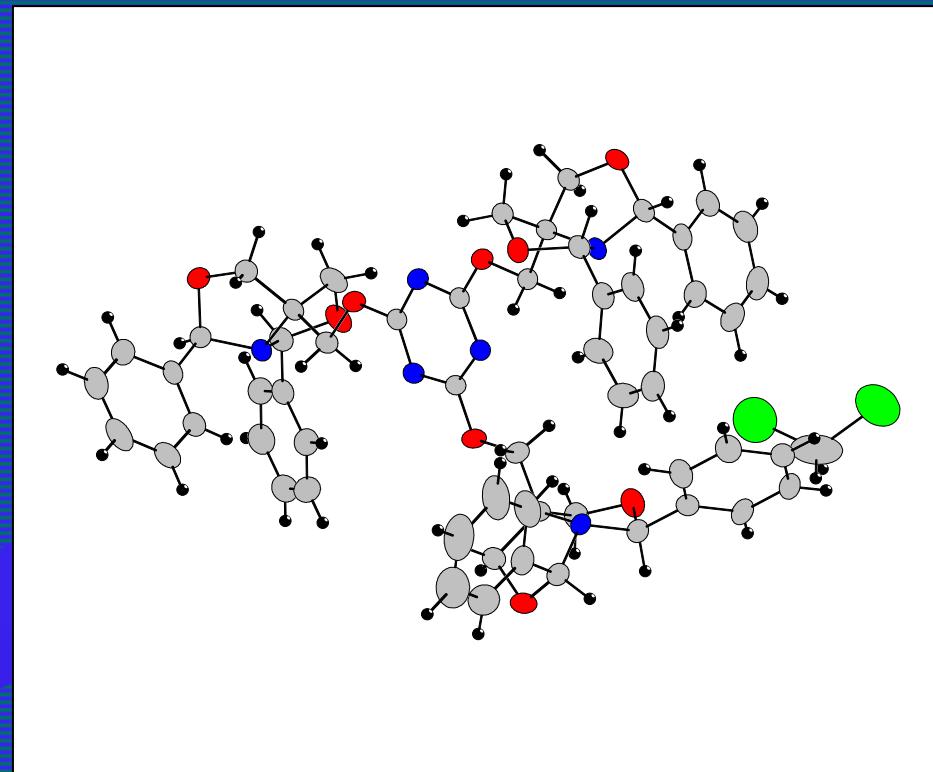
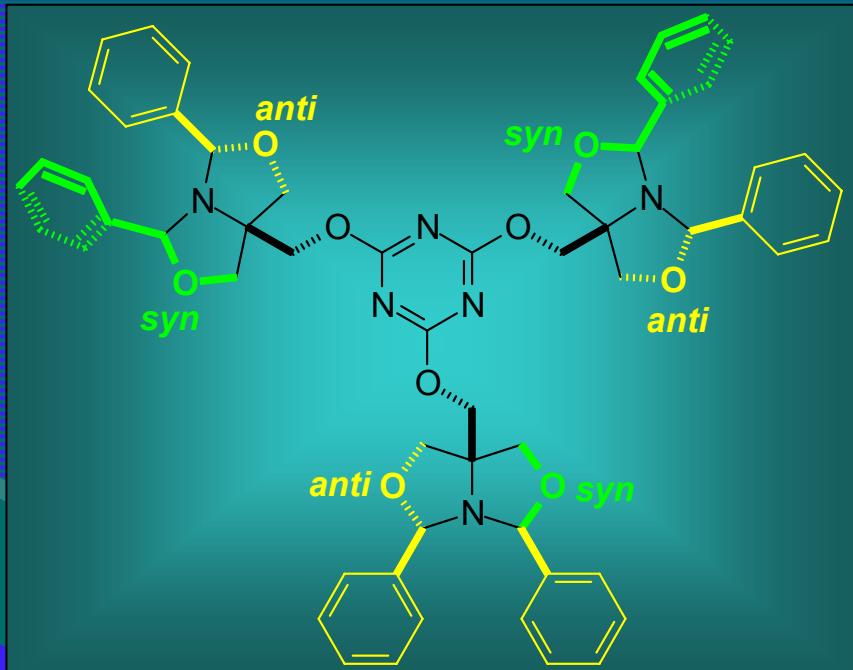
En solution (¹H RMN) :

-Stéréochimie locale des bicycles: configuration “tout *cis*” en C-2, -8 et mobilité conformationnelle *syn-anti*

-Stéréochimie globale: inversion diastéréoisomère forme *méso* – enantioforme

Etat solide :

Stéréochimie globale : enantioforme



Fonctionnalisation des DOABO-diazines par réactions d'ortho-métallation

Un G-O-D méthoxy plus “sophistiqué”

?

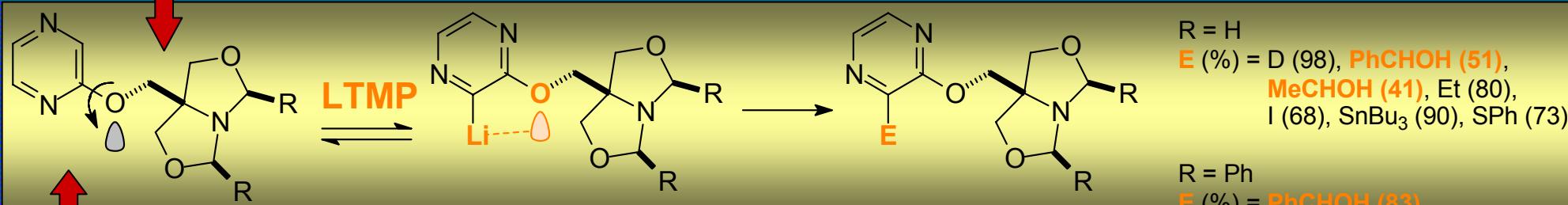
Conditions générales:

min. 4 éq. LTMP

formation du dérivé lithié: 30 – 120 min.

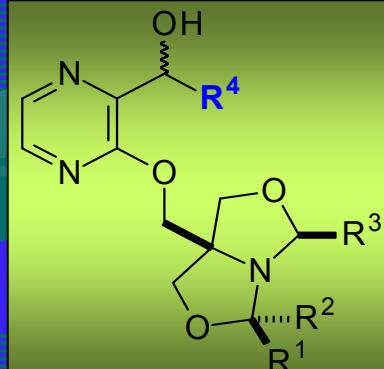
temps réactionnel: 2 – 6 hrs. (- 78 °C)

ou 12 – 24 hrs (-78 °C – t.a.)



Orientation comme rotamère
out du cycle diazinique

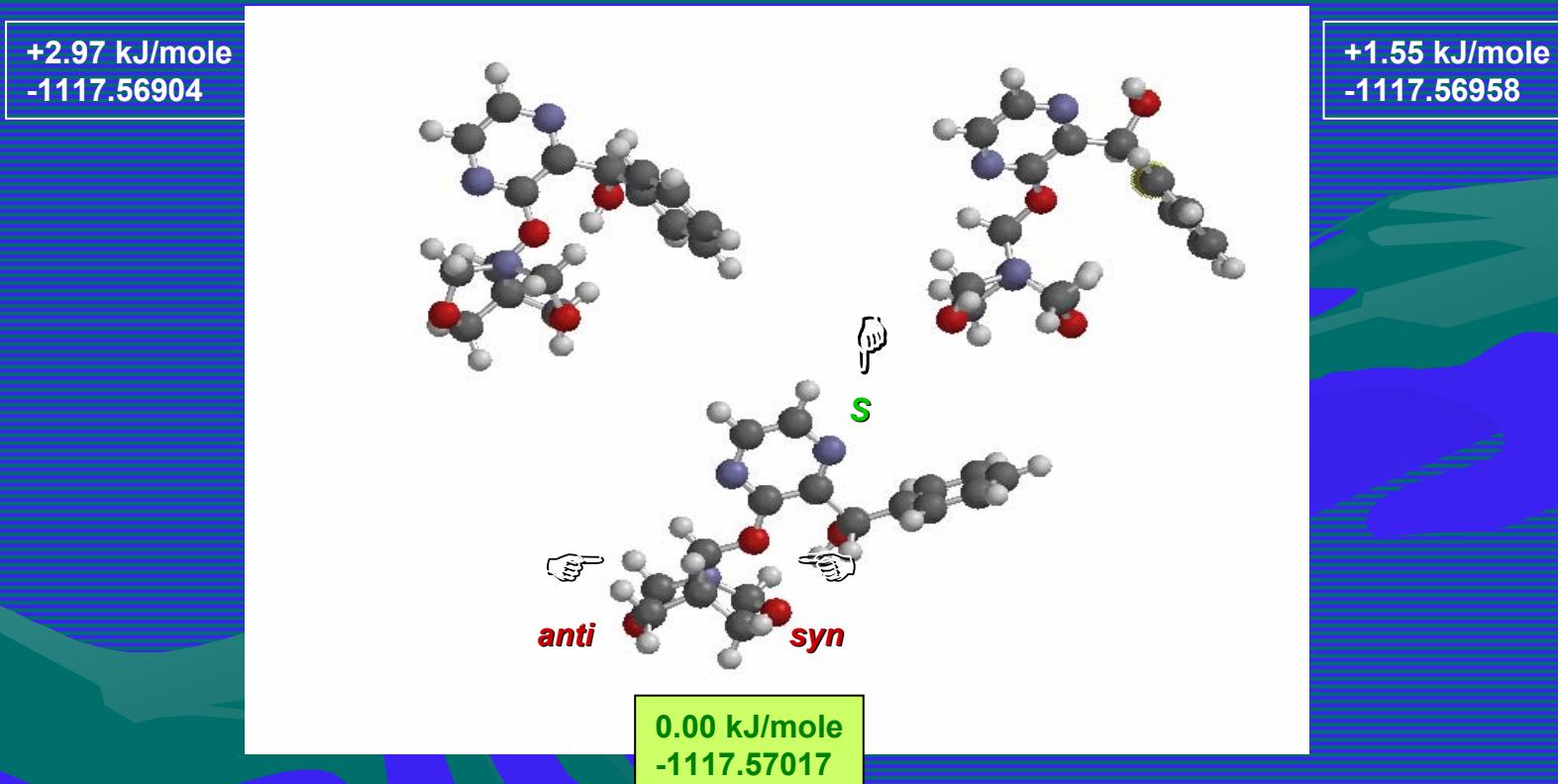
Aucune diastéréosélectivité est observée dans le cas de bicycles chiraux



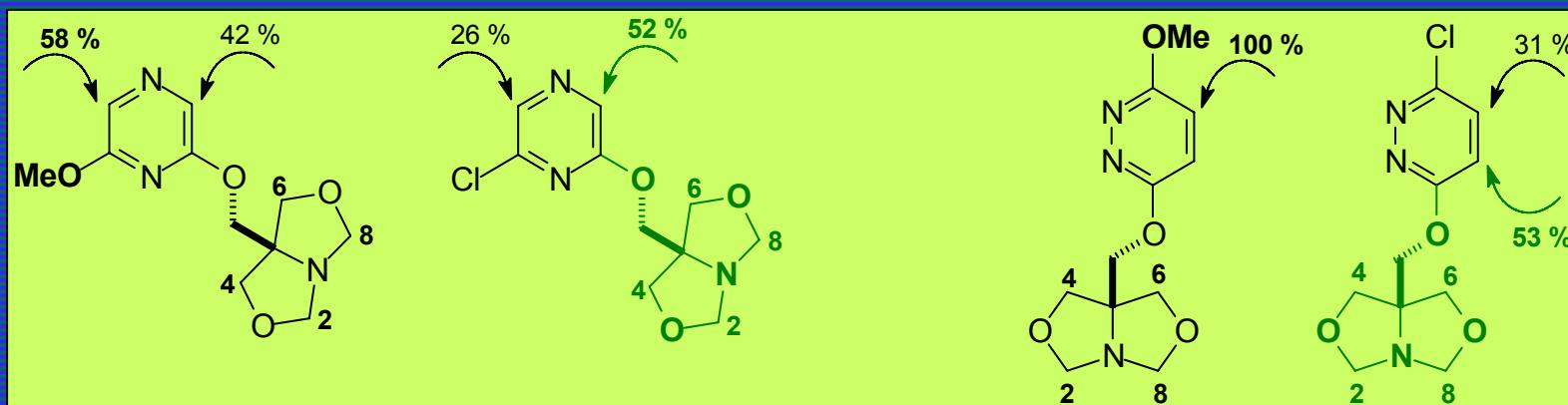
R¹, R² = [CH₂CH₂CH(*t*-Bu)CH₂CH₂], R³ = H, **R⁴ = Ph (95 %)**
R¹ = R² = H, R³ = Ph, **R⁴ = *t*-Bu (68 %)**
R¹ = R² = H, R³ = Ph, **R⁴ = *p*-C₆H₄-OMe (82 %)**

Cas d'un électrophile prochiral : *la configuration du centre chiral et la chiralité conformationnelle du G-o-D sont reliées lors de la métallation ?*

Calculs *ab initio* (RHF / 6-31G*):



Competition entre DOABO comme G-o-D et autres G-o-Ds typiques: Cl et MeO



S O M M A I R E

Curriculum Vitae

ACTIVITES DE RECHERCHE AVANT THESE DOCTORALE 1979 – 1990

TRAVAUX DE THESE 1990 – 1994

STAGES POSTDOCTORAUX

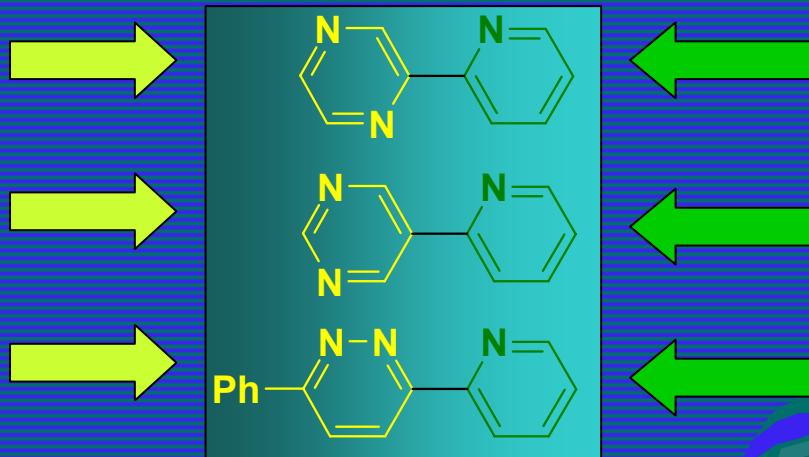
THEMATIQUES DE RECHERCHE APRES LA THESE

- I. La tautométrie cycle-chaîne des bases de Schiff dérivés de sérinols commerciaux**
- II. La tautométrie cycle-cycle de spirooxazolidines sérinoliques**
- III. Applications de la tautométrie cycle-chaîne et cycle-cycle en synthèse asymétrique des 3,7-dioxa-*r*-1-azabicyclo[3.3.0]-c-5-octanes et octan-2-ones substitués**
- IV. Synthèses diastéréosélectives à partir de nitrophénylsérinols, en dehors de la tautométrie cycle-chaîne**
- V. Synthèse de *s*-triazines comportant des motifs sérinoliques: nouvelles mélamines à applications potentielles en chimie supramoléculaire**
- VI. Synthèse et stéréochimie des 3,7-dioxa-*r*-1-azabicyclo[3.3.0]oct-c-5-ylméthoxydi- et *s*-triazines fonctionnalisés**
- ➡ VII. Synthèse et fonctionnalisation de pyridin-2-yldiazaines**
- VIII. Synthèse de nouveaux systèmes polyaza-hétérocycliques π -déficitaires par réaction d'homocouplage et couplage croisé dans la série pyridinique et diazinique**

PERSPECTIVES DE RECHERCHE

VII. Synthèse et fonctionnalisation de pyridin-2-yldiazines

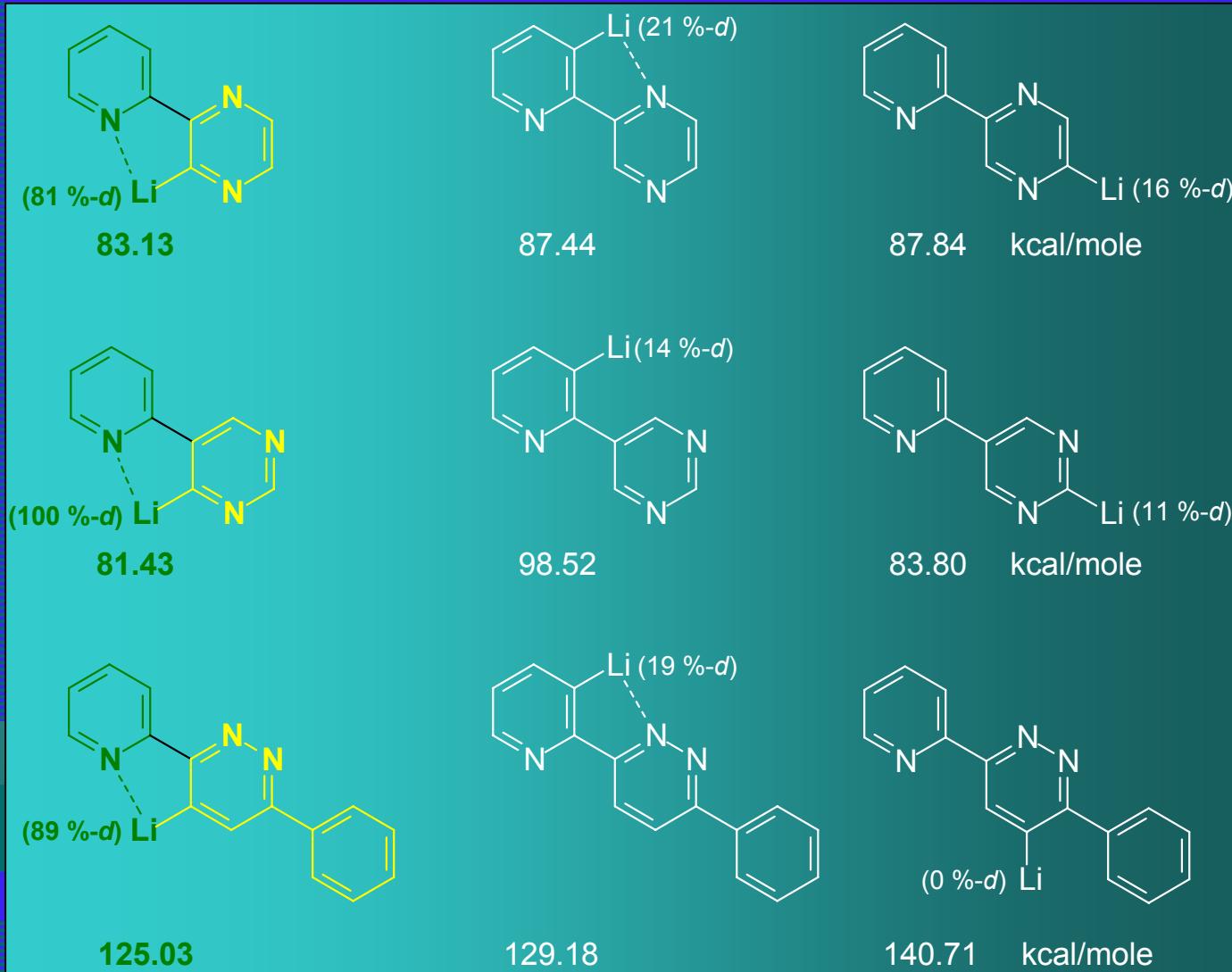
But: étude sur la (régio)sélectivité de la fonctionnalisation *via* *ortho*-métallation de pyridin-2-yldiazines (accessibles selon le couplage de Stille)



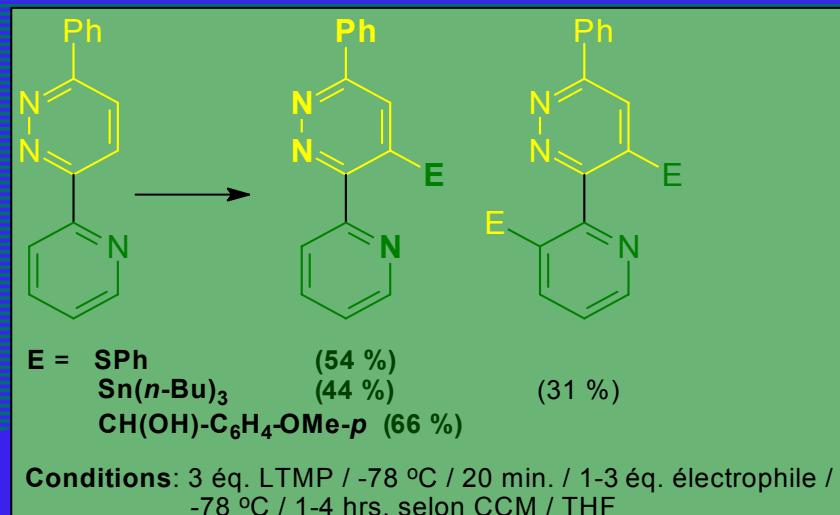
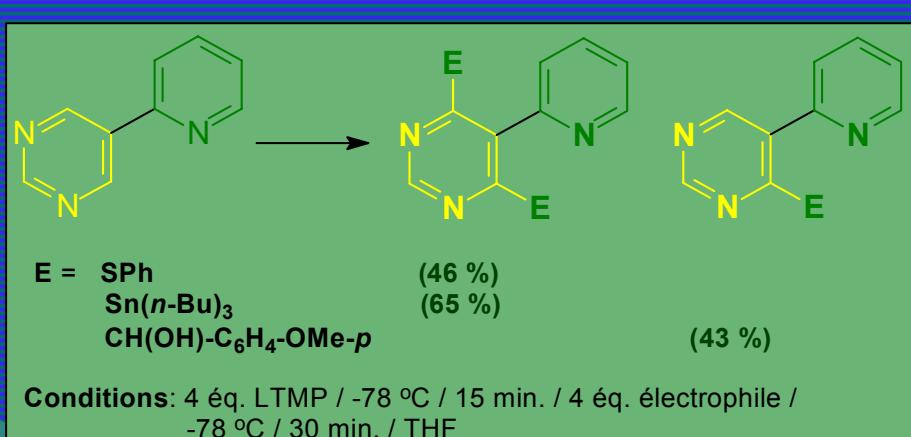
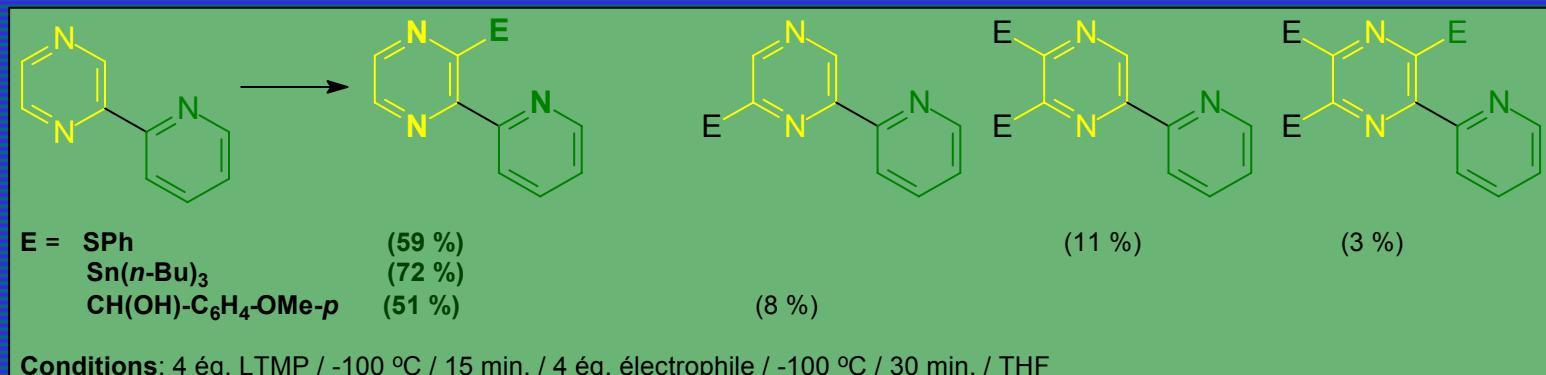
☞ Quel est le G-o-D: pyridine ou diazine ?



-Les résultats des calculs semiempiriques (Li/PM3) sur les énergies de formations des monolithio dérivés pyridin-2-yl diaziniques ont été en accord avec les données fournies par les deutérations *via* métallation.



Les fonctionnalisations en utilisant trois électrophiles typiques :



Le groupe 2-pyridinyl est un véritable G-O-D sur les pyridin-2-yldiazines

1. C. Berghian, M. Darabantu, N. Plé and A. Turck
Rev. Rom. Chim. 2005 in press

2. C. Berghian, M. Darabantu, A. Turck and N. Plé
Tetrahedron 2005 accepté

S O M M A I R E

Curriculum Vitae

ACTIVITES DE RECHERCHE AVANT THESE DOCTORALE 1979 – 1990

TRAVAUX DE THESE 1990 – 1994

STAGES POSTDOCTORAUX

THEMATIQUES DE RECHERCHE APRES LA THESE

- I. La tautométrie cycle-chaîne des bases de Schiff dérivés de sérinols commerciaux**
- II. La tautométrie cycle-cycle de spirooxazolidines sérinoliques**
- III. Applications de la tautométrie cycle-chaîne et cycle-cycle en synthèse asymétrique des 3,7-dioxa-*r*-1-azabicyclo[3.3.0]-c-5-octanes et octan-2-ones substitués**
- IV. Synthèses diastéréosélectives à partir de nitrophénylsérinols, en dehors de la tautométrie cycle-chaîne**
- V. Synthèse de *s*-triazines comportant des motifs sérinoliques: nouvelles mélamines à applications potentielles en chimie supramoléculaire**
- VI. Synthèse et stéréochimie des 3,7-dioxa-*r*-1-azabicyclo[3.3.0]oct-c-5-ylméthoxydi- et *s*-triazines fonctionnalisés**
- VII. Synthèse et fonctionnalisation de pyridin-2-yliazazines**
- VIII. Synthèse de nouveaux systèmes polyaza-hétérocycliques π -déficitaires par réaction d'homocouplage et couplage croisé dans la série pyridinique et diazinique**

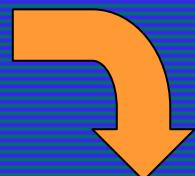


PERSPECTIVES DE RECHERCHE

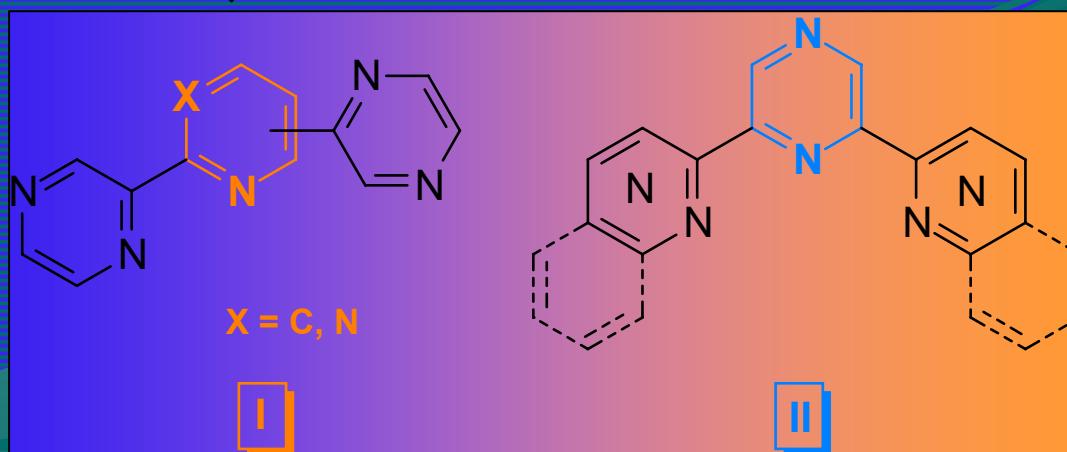
VIII. Synthèse de nouveaux systèmes polyaza-hétérocycliques π -déficitaires par réaction d'homocouplage et couplage croisé dans la série pyridinique et diazinique

Une nouvelle famille de composés aromatiques

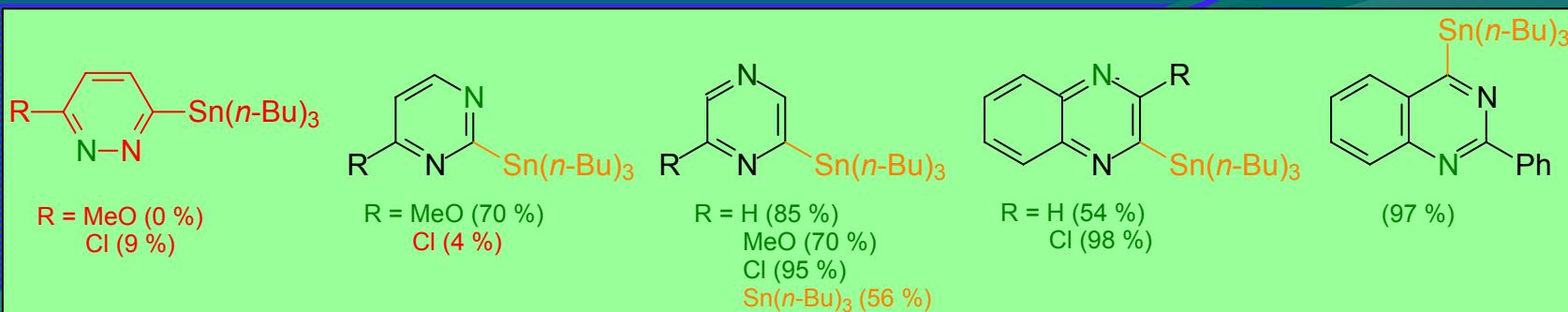
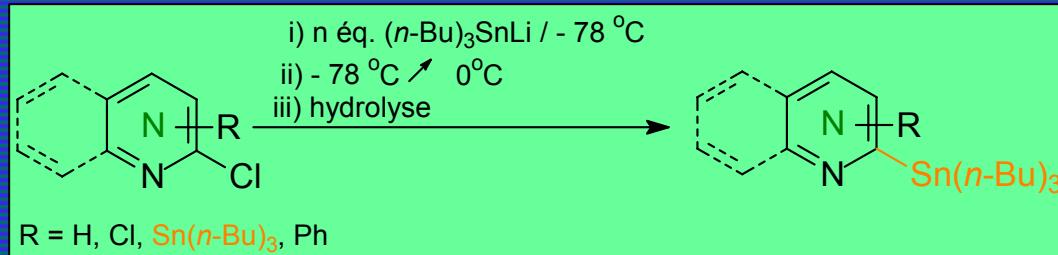
Unité centrale de type
pyridine (ou pyrimidine)



Unité centrale du type
pyrazine 2,6-disubstituée

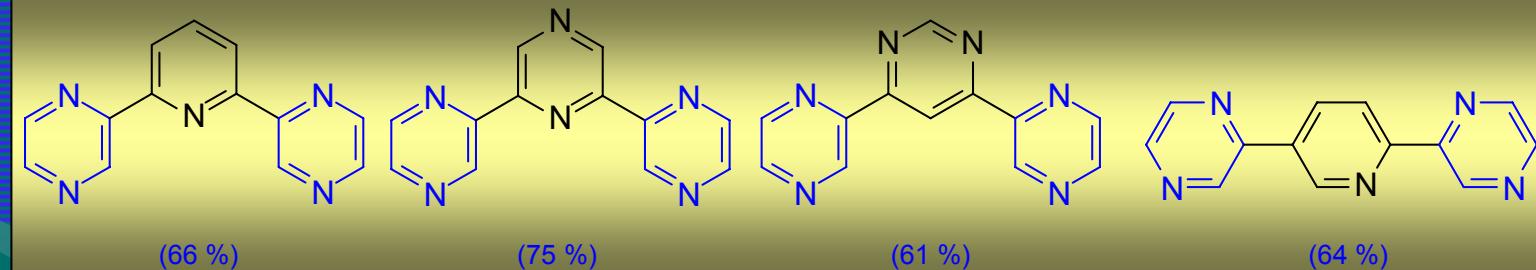
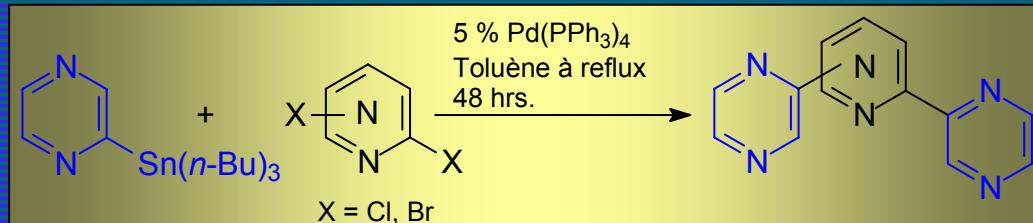


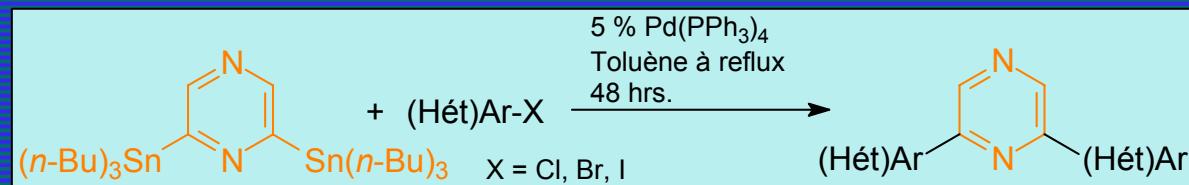
Synthèse de nouveaux tri-(*n*-butyl)-organostannanes (benzo)diaziniques



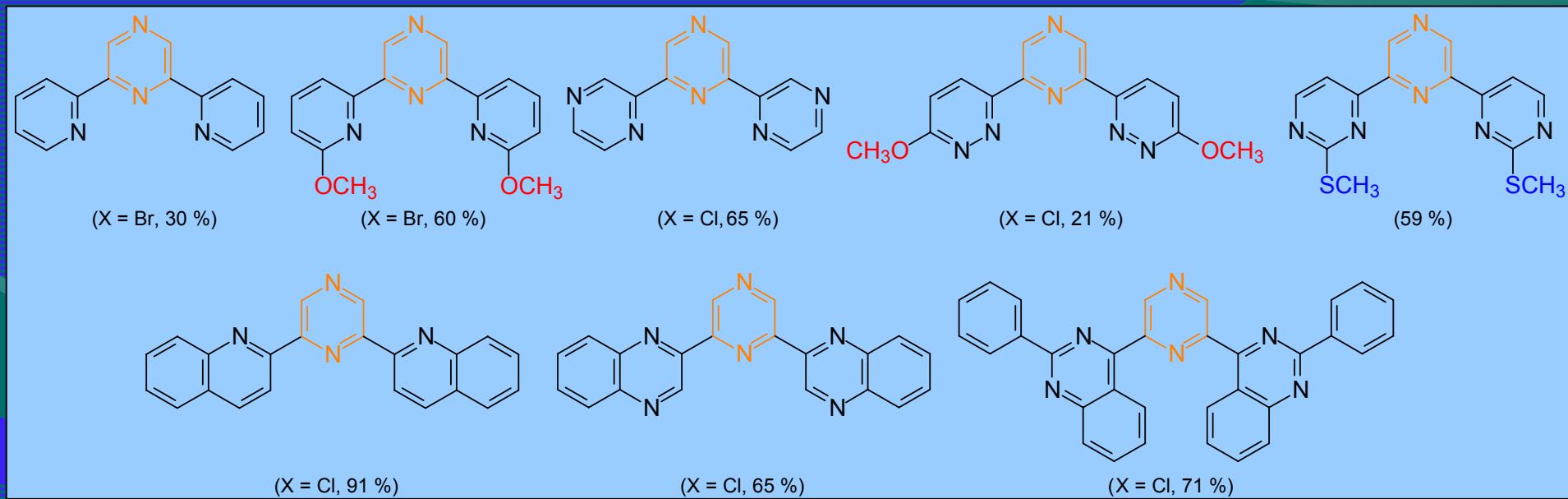
Synthèses de *building-blocks* pour l'élaboration de futures supramolécules

- ☞ l'élaboration des cristaux liquides
- ☞ de matériaux organiques à propriétés optiques non linéaires
- ☞ l'obtention de supramolécules par auto-assemblage.





Synthèses d'azaanalogues de la terpyridine possédant sur les noyaux latéraux d'autres sites complexantes: d'azote, de soufre, groupements méthoxy et thiométhoxy



S O M M A I R E

Curriculum Vitae

ACTIVITES DE RECHERCHE AVANT THESE DOCTORALE 1979 – 1990

TRAVAUX DE THESE 1990 – 1994

STAGES POSTDOCTORAUX

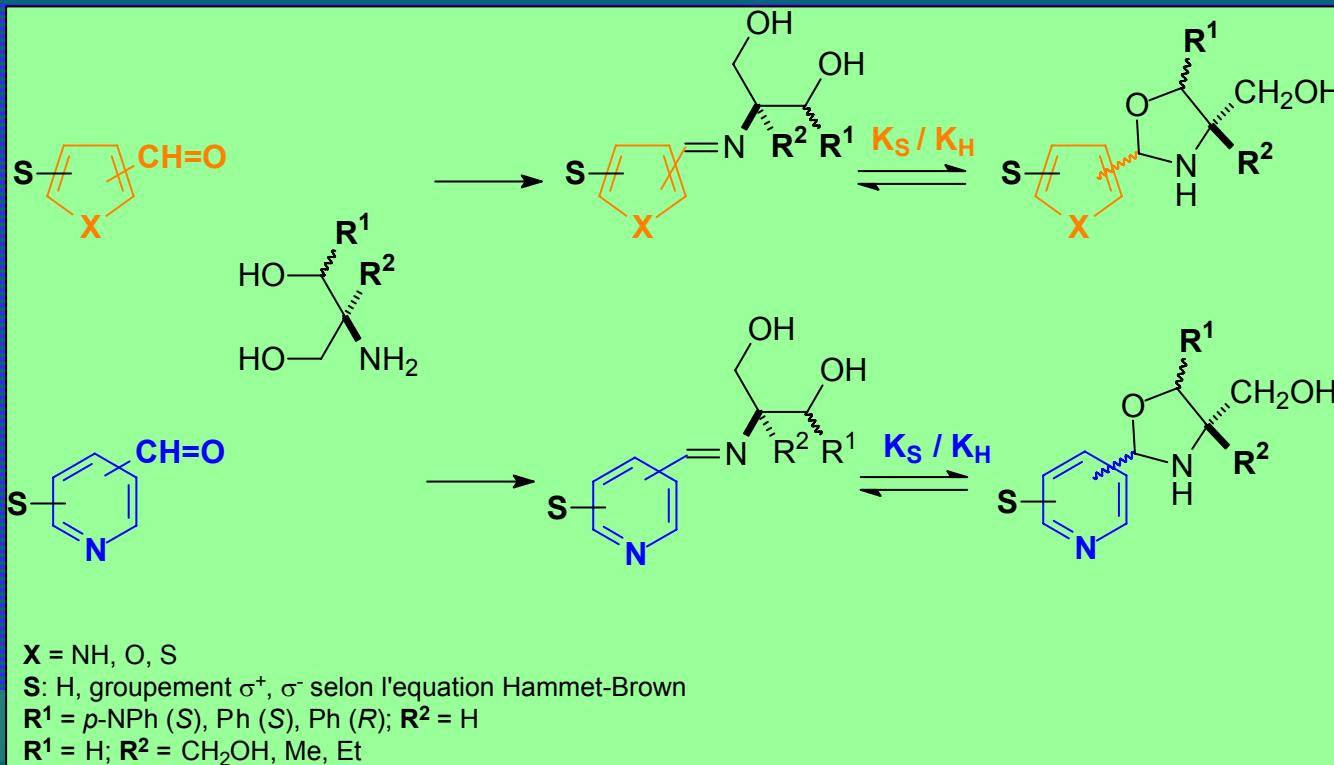
THEMATIQUES DE RECHERCHE APRES LA THESE

- I. La tautométrie cycle-chaîne des bases de Schiff dérivés de sérinols commerciaux**
- II. La tautométrie cycle-cycle de spirooxazolidines sérinoliques**
- III. Applications de la tautométrie cycle-chaîne et cycle-cycle en synthèse asymétrique des 3,7-dioxa-*r*-1-azabicyclo[3.3.0]-c-5-octanes et octan-2-ones substitués**
- IV. Synthèses diastéréosélectives à partir de nitrophénylsérinols, en dehors de la tautométrie cycle-chaîne**
- V. Synthèse de *s*-triazines comportant des motifs sérinoliques: nouvelles mélamines à applications potentielles en chimie supramoléculaire**
- VI. Synthèse et stéréochimie des 3,7-dioxa-*r*-1-azabicyclo[3.3.0]oct-c-5-ylméthoxydi- et *s*-triazines fonctionnalisés**
- VII. Synthèse et fonctionnalisation de pyridin-2-yliazazines**
- VIII. Synthèse de nouveaux systèmes polyaza-hétérocycliques π -déficitaires par réaction d'homocouplage et couplage croisé dans la série pyridinique et diazinique**

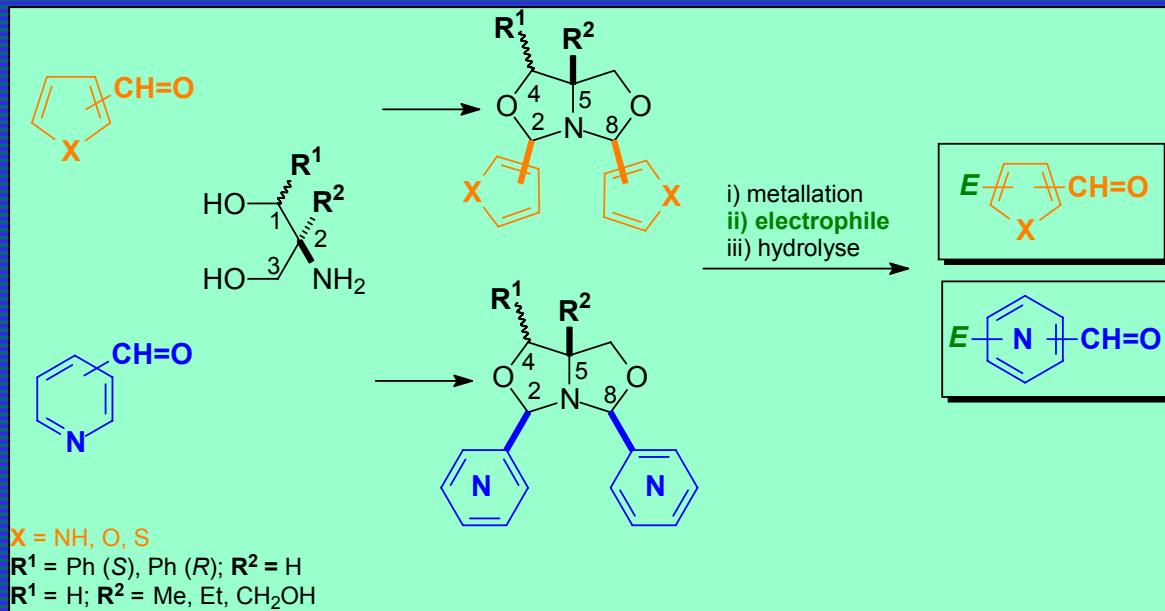
PERSPECTIVES DE RECHERCHE

PERSPECTIVES DE RECHERCHE

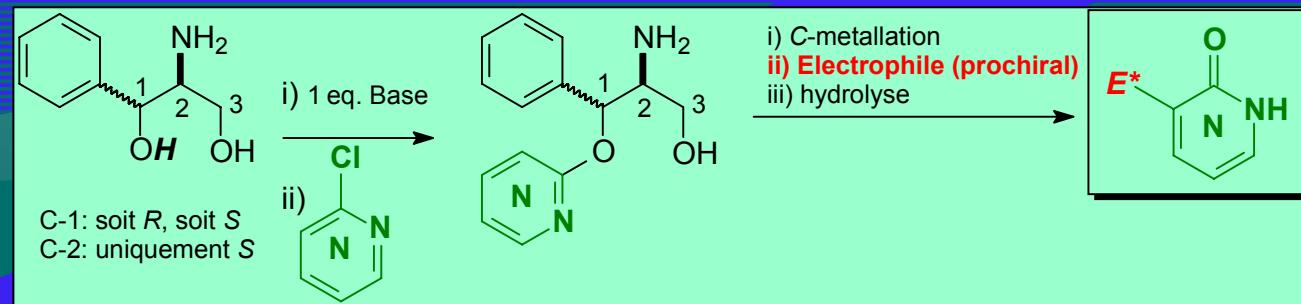
Etude de la tautométrie cycle-chaîne des bases de Schiff hétéroaromatiques des sérinols



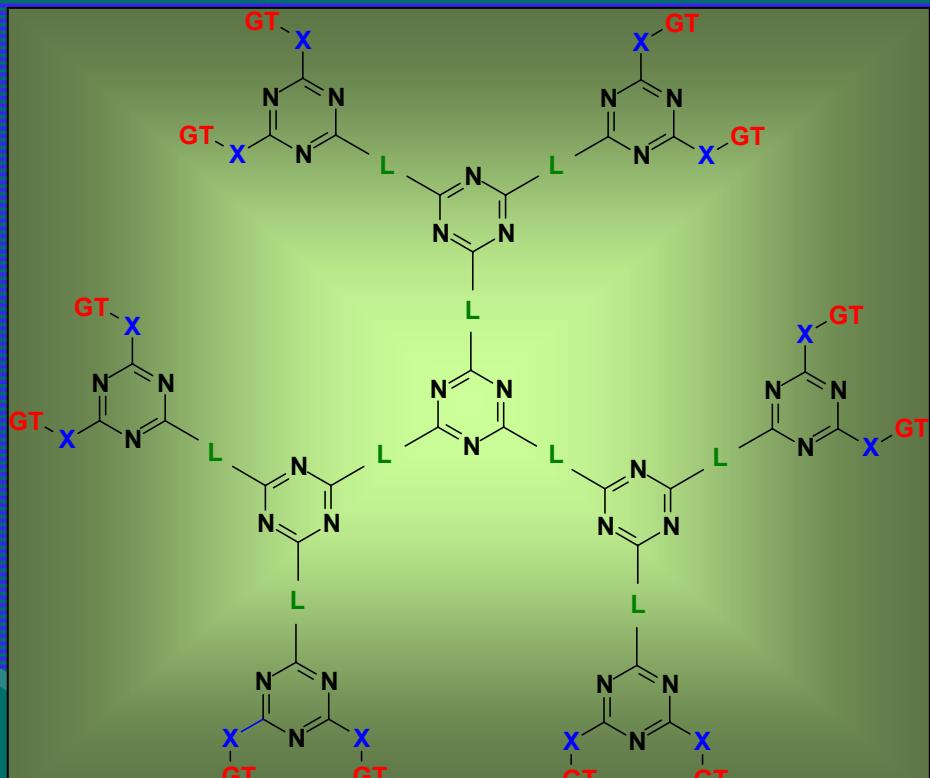
Fonctionnalisation d'hétérocycles carboxaldéhydes



Synthèse de dihydro-1,2-diazinones substituées



Building-blocks sérinoliques pour supramolécules du type dendrimères triaziniques

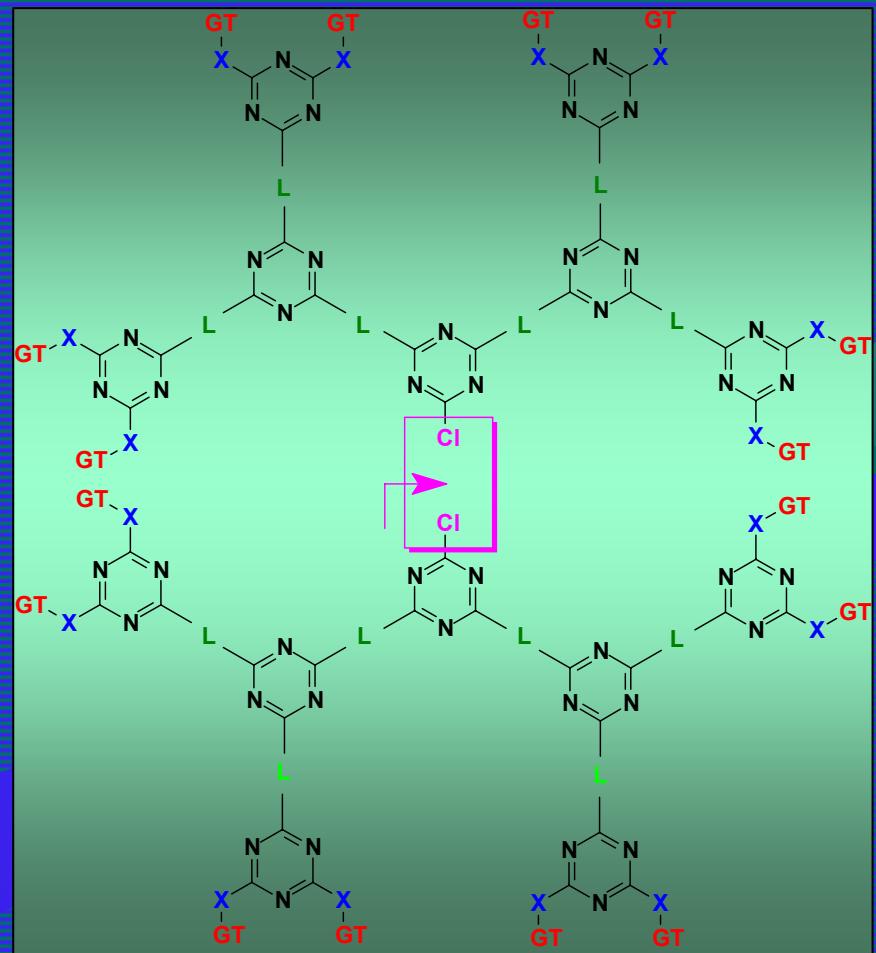


G-2

L: linker

X: O, NH

GT: Groupe Terminal



G-3



Remerciements



Dr. Camelia Nicoleta Puscas
1991 – 1995, synthèse

Dr. Luiza Ioana Gaina
1993 – 1995, synthèse

Dr. István György Türos
1995 – 1996, synthèse

Dr. Anamaria Carmen Maiereanu
1997 – 2004, synthèse

Chim. Camelia Berghian
2000 - présent

Eng. Marijana Fazekas
2002 – 2004, synthèse

Eng. Monica Mihaela Pintea
2002 – 2004, synthèse

Pr. Sorin Mager

Pr. Ioan Silaghi-Dumitrescu
1997 – présent, modélisation moléculaire

Dr. Constantin Sârbu
2003 – présent, chromatographie

Dr. Constantin Bele
2003 – présent applications biologiques

Chim. Eleonora Cotoră
1979 – présent, chimie analytique

Pr. Marie-Claire Lasne

Pr. Gérard Plé

Pr. Nelly Plé

Pr. Jean-Claude Pommelet

Pr. Guy Quéguiner

Pr. Alain Turck

Dr. Yvan Ramondenc

Dr. Loïc Toupet RX

Dr. Eric Condamine RMN

Eng. Pedro Lameiras RMN

Stagiaires de l'I.U.T. de Rouen

Peggy de Poltavtzeff 2000

Thierry Pierrès 2000

Thibaut Martin 2002

Anne Flavie Duhamme 2003

Isabelle Delhome 2004

Dominique Gomis 2004

Amandine Lesur 2005

Jean Baptiste Langlois 2005